

Aus der Klinik für Neuropädiatrie  
(Direktion Prof. Dr. U. Stephani)  
Im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
An der Christian – Albrechts - Universität Kiel

**Veränderungen der kortikalen Exzitabilität während des  
Migränezyklus bei der Migräne im Kindesalter**

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät der  
Christian – Albrechts - Universität zu Kiel

vorgelegt von  
**Anna-Lena Reich**  
aus Lübeck  
**Kiel 2009**

1. Berichterstatter: Prof. Dr. U. Stephani  
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Gerber  
Datum der mündl. Prüfung: 10.11.2010  
Zum Druck genehmigt, Kiel  
den:  
Gez.:

## **Inhalt**

1. Einleitung	5
2. Grundlagen	6
2.1 Migräne: Definition und Epidemiologie	6
2.2 Migränephasen	7
2.3 Migränebereitschaft	9
2.4 Pathophysiologische Konzepte der Migräne	9
2.5 Periodizität der Migräne	10
2.6 Die Rolle der kortikalen Exzitabilität in der Migränerforschung	12
2.6.1 Transkranielle Magnetstimulation in der Migränerforschung	12
2.6.2 Transkranielle Magnetstimulation des visuellen Kortex	13
2.6.3 Transkranielle Magnetstimulation des motorischen Kortex	15
2.6.4 Psychophysikalische Methoden	18
3. Fragestellung/ Hypothesen	19
4. Patienten und Methoden	21
4.1 Patienten und Probanden	21
4.2 Methoden	22
4.2.1 Versuchsaufbau	22
4.2.2 Transkranielle Magnetstimulation	23
4.2.2.1 Transkranielle Magnetstimulation über dem visuellen Kortex	23
4.2.2.2 Transkranielle Magnetstimulation über dem motorischen Kortex	28
4.2.3. Psychophysik: „Motion after – effect“	30
4.3 Statistische Analyse	31
5. Ergebnisse	32
5.1 Phosphene	32
5.2 TMS induzierte Wahrnehmungssuppression	34
5.3 Motorischer Kortex	36
5.4 „Motion after - effect“	38
5.5 Reihenfolgeeffekte	39
5.6 Korrelationen zwischen den verschiedenen Messungen	41
6. Diskussion	43
7. Zusammenfassung	48
8. Literaturverzeichnis	49
9. Anhang: Kopfschmerztagebuch, Aufklärung, Danksagung, Lebenslauf	55

## **Verwendete Abkürzungen**

ANOVA = Varianzanalyse

Contingent negative variation = CNV

Cortical silent period = CSP

Elektroenzephalographie = EEG

Primär motorisches kortikales Areal = M1

Motion after-effect = MAE

Motorische Schwelle (threshold) = MT

Phosphenschwelle (threshold) = PT

Stimulus onset asynchrony = SOA

Transkranielle Magnet Stimulation = TMS

## **1. Einleitung**

Migräne ist eine neurovaskuläre Erkrankung, die durch wiederkehrende Attacken von intensiven Kopfschmerzen sowie begleitenden vegetativen und neurologischen Symptomen charakterisiert ist. Schätzungen zufolge leiden zwischen 8 und 29% aller Frauen und zwischen 4 und 19% aller Männer an Migräne. Bei ca. 80-90% dieser Patienten treten die ersten Migräneanfälle erstmalig vor dem 15./16. Lebensjahr auf (Rasmussen 1995). In einer repräsentativen Untersuchung aus Schleswig-Holstein gaben 40% der Schulkinder Kopfschmerzen, davon 7% Migräne, als das primäre gesundheitliche Problem an (Göbel 1997). Diese Daten belegen deutlich das Ausmaß und die medizinische Relevanz dieser Erkrankung. Jedoch wurden im Kindesalter bisher nur wenige Studien zu diesem Thema getätigt. Daher ist es wohl verständlich, dass Migräne weiterhin Thema intensiver Forschung sein muss.

Bisherige Studien haben ergeben, dass die Migräne pathophysiologisch auf eine veränderte kortikale Exzitabilität zurückgeführt werden kann (Schoenen et al. 1998, Welch & Ramadan 1995, Welch 1998). Die transkranielle Magnetstimulation ist dabei ein nicht invasives Verfahren, mit dem die kortikale Exzitabilität bestimmt werden kann. Die bisherigen Ergebnisse sind allerdings widersprüchlich. So wiesen verschiedene Arbeitsgruppen sowohl eine erhöhte als auch eine verminderte Exzitabilität nach. Mehrere Autoren stellten daher die Hypothese auf, dass sich die TMS - Parameter innerhalb eines Migränezyklus verändern (Mulliners et al. 2001; Werhahn et al. 2000). Dieses wurde bisher bei Kindern und Jugendlichen jedoch noch nicht untersucht.

Ziel unserer Studie ist es, der mutmaßlichen Veränderung der Exzitabilität während eines Migränezyklus genauer auf den Grund zu gehen. Dabei untersuchten wir Patienten mit Migräne ohne Aura jeweils im Intervall, kurz vor und kurz nach dem Migräneanfall. Als Methode wählten wir die TMS mit Untersuchung des motorischen und des visuellen Kortex. Zusätzlich führten wir psychophysische Tests mit Hilfe des „Motion after - effects“ (Bewegungsnacheffektes) durch. Zum Vergleich zogen wir eine Kontrollgruppe mit gesunden Probanden gleichen Alters und Geschlechts heran.

## **2. Grundlagen**

### **2.1 Migräne: Definition und Epidemiologie**

Migräne ist von der International Headache Society definiert als eine primäre paroxysmale Kopfschmerz Erkrankung mit mindestens fünf aufgetretenen Migräneanfällen. Die Anfälle dauern dabei von 4 - 72 Stunden und sind charakterisiert durch einen oft pulsierenden Charakter unilateraler Lokalisation mit moderater bis starker Schmerzintensität. Diese wird oft durch physische Aktivität verstärkt und ist begleitet von Übelkeit, Erbrechen, Licht- und Lärmempfindlichkeit (IHS Classification ICHD - II).

Die Migräne des Kindesalters unterscheidet sich dabei in vielerlei Hinsicht von der des Erwachsenen. Bei Kindern sind die Migräneanfälle oft deutlich kürzer. Der Kopfschmerz bei Kindern ist zudem oft bilateral, temporal oder frontal angesiedelt. Ein Übergang zu der typischen Hemikranie findet dann im Adoleszentenalter oder im frühen Erwachsenenalter statt (Wöber - Bingöl et al. 2009).

Oft beginnt die Migräne schon im Kindesalter, bei 20% tritt diese schon vor dem zehnten Lebensjahr und in 45% vor dem Alter von 20 Jahren auf. Das allgemeine Risiko für ein Kind, an Migräne zu erkranken, liegt für ein Kind, bei dem beide Eltern an Migräne leiden, 70%. Leidet nur ein Elternteil an Migräne, beträgt dieses 45 % (Hershey und Winner 2005).

Wie mehrere Studien gezeigt haben, nimmt die Prävalenz der kindlichen Migräne zu. So zeigten Sillanpaa & Antilla 1996, dass sich die Prävalenz bei 7-jährigen von 1976 (1,6%) bis Mitte der 90er Jahre (3,5%) nahezu verdoppelt hat. Die Studien von Bille (1997), Guidetti & Galli (1998) und Metsähonkala et al. (1997) demonstrierten außerdem eine hohe Persistenz der Migräne bei Kindern. Mehr als 80% der Kinder litten seit der Diagnosestellung immer noch unter Kopfschmerzen, bei mehr als 50% der Betroffenen sind die Kopfschmerzen auch nach 40 Jahren noch vorhanden. Das Risiko einer Chronifizierung ist also sehr hoch.

Die Migräne beeinträchtigt Kinder erheblich. Oft sind die Kopfschmerzen so unerträglich, dass 82% der Erkrankten regelmäßig Medikamente nehmen und 15% Medikamentenmissbrauch betreiben (Winner & Gladstein 2002). Die Lebensqualität der Kinder mit Migräne wird auch durch deren mangelnde Anpassungsfähigkeit und

die hohe psychiatrische Komorbidität eingeschränkt. Fast die Hälfte aller Kinder mit Migräne leiden zusätzlich unter einer Angststörung, einer Depression oder einer Somatisierungsstörung (Guidetti 2002).

Zusätzlich zeigt sich bei diesen Kindern die Tendenz, dass sie häufiger an Bauchschmerzen, Bewegungsstörungen, Schlafstörungen und orthostatischen Symptomen leiden (Bille B. 1981) als gesunde Gleichaltrige.

## **2.2 Migränephasen**

Ein Migränezyklus läuft in der Regel in drei Phasen ab.

In Phase I machen sich so genannte Hinweissymptome bemerkbar. Diese können hemmende Vorbotensymptome sein wie Müdigkeit, Depression, Heißhungerattacken und Reizbarkeit (Hauge et al. 2009). Genauso kann es zu Abgeschlagenheit, Konzentrationsverlust, Erschöpfung, Denkverlangsamung und zu Stuhl- oder Harnträgheit kommen. Andererseits können sich auch erregende Vorbotensymptomen zeigen. So ist auch eine Hochstimmung mit Rastlosigkeit und guter Leistungsfähigkeit möglich. Diese Symptome treten meist ein bis zwei Tage vor der Migräneattacke auf.

Am häufigsten werden von Erwachsenen vor allem psychische Vorbotensymptome wie sensorische Überempfindlichkeit, Gereiztheit, Depression, Introversion und Müdigkeit angegeben (Göbel 2004). Bei Kindern stehen körperliche Symptome wie Bauchschmerzen und Schwindel im Vordergrund.

Bei 10 - 15% der Patienten leitet eine Aura die Migräneattacke ein. Als Aura bezeichnet man neurologische Symptome, die meistens der Kopfschmerzphase, also der Phase II, vorausgehen. Am häufigsten handelt es sich um Sehstörungen, die einseitig links oder rechts im Gesichtsfeld auftreten. Patienten klagen über Flimmererscheinungen, Zickzacklinien, Lichtblitzen oder Flecken im Gesichtsfeld. Das Schließen der Augen bringt die Sehphänomene nicht zum Verschwinden. Nach ca. 30 bis 60 Minuten beginnen sich die Sehstörungen dann langsam aufzulösen, um schließlich völlig zu verschwinden. Etwas seltener sind Auren in Form von Gefühlsstörungen. Noch seltener können sie auch als Lähmungserscheinungen der Extremitäten oder als Sprachstörungen auftreten.

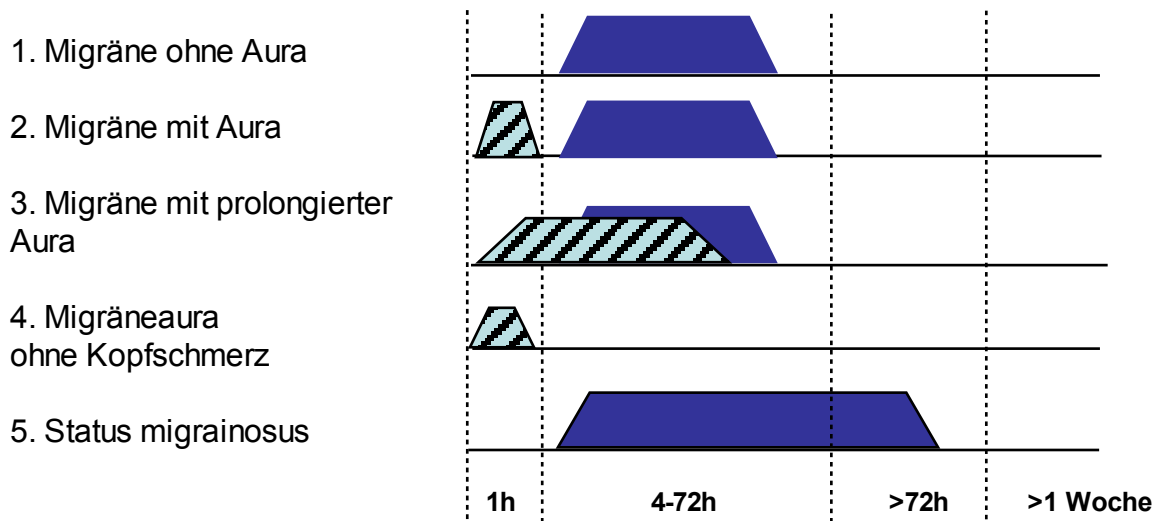


Abb.1: Darstellung von Migräneverläufen

Hervorgerufen wird die Phase II, also die Kopfschmerzphase mit den oben genannten Entitäten, von so genannten Triggerfaktoren. Als Triggerfaktoren der Migräne bezeichnet man Auslösefaktoren für Migräneattacken, jedoch nicht deren Ursache. Zu den potentesten Faktoren zählen neben Stress und Belastungen auch Veränderungen des normalen zirkadianen Rhythmus, Emotionen, das Auslassen von Mahlzeiten, Erschöpfung, hormonelle und metabolische Veränderungen. (Wöber und Holzhammer 2005, Hauge 2009). Alle Triggerfaktoren scheinen sich in einem Punkt zu schneiden, nämlich in der plötzlichen Veränderung des normalen Lebensrhythmus (Göbel 2004).

Der Phase III schließt sich dann die Rückbildungsphase an. Eine Migräneattacke ist also mit dem Abklingen der Schmerzsymptomatik noch nicht beendet. Bei den meisten Betroffenen folgen Erschöpfung, Müdigkeit, Introversion und Abgeschlagenheit. Diese Phase kann 1 - 2 Tage in Anspruch nehmen.

Es lässt sich somit eine Periodik des Krankheitsbildes feststellen. Bei den Patienten stellt sich sicherlich die Kopfschmerzepisode als subjektiv schwerwiegendste Phase dar. Für die Verursachung des Anfalls ist allerdings das migränefreie Intervall mindestens genauso bedeutend. Die Pathogenese dieses periodischen Verlaufes ist bislang unklar. Es ist ebenfalls unklar, warum die Wirkung der auslösenden Faktoren so unbeständig erscheint.



### **2.3 Migränebereitschaft**

Es ist nicht vorhersehbar, ob die Migränekaskade durch einen Triggerfaktor in der jeweiligen Situation ausgelöst wird. Die Triggerpotenz der einwirkenden Auslösefaktoren hängt neben ihren physikalischen Eigenschaften auch maßgeblich vom Patienten selbst ab. So ist es insbesondere bei dem Triggerfaktor Stress von Bedeutung, wie der jeweilige Patient die Situation bewertet und mit den plötzlichen internen oder externen Veränderungen umgeht (Hauge et al. 2009). Forschungsergebnisse haben gezeigt, dass Patienten, die an Migräne leiden, eine Besonderheit in ihrem Wahrnehmungssystem aufweisen. Sie befinden sich in ständiger Überbereitschaft, auf Reize zu reagieren. Auch bei Reizwiederholungen bleiben ihre Gehirne hochgespannt. Sie scheinen nicht die Fähigkeit zu besitzen, sich an wiederkehrende Reize zu gewöhnen. Das heißt, eine Adaptation bzw. Habituation findet bei diesen Patienten nicht statt (Coppola 2009, Göbel 2004).

Bisher ist noch nicht geklärt, wie genau das Zusammentreffen der besonderen Migränebereitschaft und der Triggerfaktoren beschaffen sein muss, um eine Migräneattacke in Gang zu setzen. Es wird dem Zentralnervensystem bei bestimmten Triggerfaktoren wie Stress, Veränderungen des Schlaf-Wach-Rhythmus oder bei sensorischen Stimuli eine tragende Rolle zugeschrieben. Aber auch die Peripherie könnte im Rahmen der metabolischen Veränderungen von Bedeutung sein. Am wahrscheinlichsten ist, dass der gesamte Organismus an der Entstehung einer Migräneattacke beteiligt ist (Göbel 2004).

### **2.4 Pathophysiologische Konzepte der Migräne**

Das vielfältige klinische Bild der Migräne spiegelt eine Beteiligung verschiedener funktioneller Systeme in der Pathophysiologie wieder (Waeber und Moskowitz 2003). Die gemeinsame physiologische Endstrecke dieser Systeme, die Kopfschmerzen, besteht in einer Aktivierung des trigeminalen nozizeptiven Systems, nämlich von meningealen Nozizeptoren über den Trigeminuskern. Diese führen zu supraspinalen Schmerzempfinden durch die verarbeitenden Zentren im Mittelhirn, im Thalamus und im sensomotorischen Kortex.

Die derzeit etablierten Erklärungsmodelle beschreiben die Art dieser Aktivierung und versuchen die verschiedenen klinischen Beobachtungen zu integrieren.

Die **vaskuläre Theorie** postuliert, dass eine Dilatation meningealer Gefäße mit der Freisetzung vasoaktiver Neuropeptide zu einer Aktivierung trigeminaler Schmerzfasern führt. Die **neurogene Entzündungstheorie** hingegen geht von einer aseptischen Entzündung an den Meningen aus. Diese wird moduliert durch verschiedene Neuropeptide wie z.B. Substanz P, Neurokinin A und CGRP (Calcitonin gene related peptide). Gemäß der **Hirnstammtheorie** soll eine Aktivierung von Schmerz modulierenden Hirnstammkernen wie dem periaquaduktalen Grau eine führende Rolle in der Migräneauslösung spielen.

Die **Aura-Spreading-Depression** Theorie stellt eine Aktivierung von meningealen Schmerzfasern durch wiederholte Migräneanfällen in den Vordergrund, die zu einer Depolarisierung kortikaler Neurone und einer kortikalen Blutflussänderung führen soll. Die Cortical Spreading Depression kann auch experimentell induziert werden z.B. durch ein kortikales Trauma oder hohe extrazelluläre Konzentrationen von Kalium oder Glutamat (Bolay und Moskowitz 2005). Weiterhin zeigen **genetische Studien**, dass Mutationen an zerebralen Ionenkanälen möglicherweise eine Rolle spielen. Im Fokus der Forschung ist dabei die familiäre hemiplegische Migräne (FHM). Dies betrifft bei der FHM Typ I den Kalziumkanal, bei der FHM Typ II eine Untereinheit der Na/K - ATPase und bei Typ III spannungsabhängige Natriumkanäle (Sanchez – del - Rio et al. 2006). Diese Erkenntnisse deuten zusammen mit anderen Ergebnissen neurophysiologischer Experimente darauf hin, dass auch bei der „normalen“ Migräne eine Beteiligung der Ionenkanäle vorliegen könnte.

All dies sind Erklärungsversuche. Wie es allerdings zur Entstehung eines Migräneanfalles kommt, ist bis jetzt immer noch unklar und bedarf weiterer Forschung.

## **2.5 Periodizität der Migräne**

Migräne ist eine anfallartig auftretende Erkrankung des zentralen Nervensystems, die sich durch veränderte kortikale Exzitabilität und eine ebenfalls veränderte Informationsverarbeitung externer Stimuli zwischen den Anfällen auszeichnet (Schoenen et al. 2003). Zum Auslösen einer Kopfschmerzattacke ist eine gewisse Migränebereitschaft vorausgesetzt.

Neurophysiologische Veränderungen bei Migräne - Patienten zeigen sich dabei nicht konstant, sie sind großen Schwankungen während der Zeit des Migränezyklus ausgesetzt. Die Veränderungen im migränefreien Intervall konnten durch verschiedene Methoden nachgewiesen werden (Kropp und Gerber 1998; Siniatchkin et al. 2000).

So zeigte sich eine Erhöhung der frühen **CNV**-Komponente (Contingente Negative Variation) zwischen den Migräneattacken mit einem Maximum ein paar Tage vor dem Migräneanfall. Nach dem Anfall normalisierte sich die Amplitude wieder. Die CNV-Amplitude gibt dabei das Maß der Exzitabilität der kortikalen pyramidalen Neurone wieder. Daher korrespondiert ein leicht erregbares neuronales Gewebe mit einer hohen CNV-Amplitude. Dieses konnte in einer weiteren Studie auch bei kindlicher Migräne bestätigt werden (Siniatchkin et al. 2000).

Auch Untersuchungen von Nagel-Leiby et al. 1990 zeigten ebenfalls, dass die CNV-Amplitude und der **Katecholaminspiegel** im schmerzfreien Intervall Veränderungen unterworfen sind. Andere Forschungsgruppen bestätigten die dynamischen Veränderungen der Aktivität von Serotonin, Dopamin und Noradrenalin zwischen Migräneanfällen (Evers et al. 1999).

Diese zeigten auch periodische Veränderungen innerhalb eines Migränezyklus bei Untersuchungen des **Schlafverhaltens** von Kindern (Bruni et al. 2004). Im Vergleich zu Gesunden zeigten diese Kinder kurz vor der Migräneattacke die niedrigste motorische Aktivität im Schlaf. Dieses wurde gewertet als eine verminderte kortikale Aktivität bei einer während des Schlafes erworbenen Migräneattacke. Weitere Schlafexperimente zeigten ebenfalls eine signifikant erniedrigte Anzahl von Weckreaktionen während des Schlafes und auch erniedrigte Werte für die Häufigkeit der REM - Phasen im Schlafzyklus (Goder et al. 2001).

Diese Ergebnisse belegen, dass Migräne eine periodische Erkrankung ist, bei der auch das kopfschmerzfreie Intervall eine tragende Rolle spielt. Sie belegen eine zeitliche Veränderung der Exzitabilität bei Migräne.

Die Periodizität der Migräne zeigt sich aber auch in weiteren Studien. So kann man bei Untersuchungen mit **visuell evozierten Potenzialen** eine insgesamt reduzierte Habituation der vom Hirnstamm evozierten Potenziale beobachten. Diese normalisieren sich allerdings 0-18 Stunden vor dem Migräneanfall (Sand Vingen 2000). Auch **psychophysiologische Parameter**, gemessen 1 - 4 Tage vor und 2 Tage nach einem Migräneanfall, ergaben deutliche dynamische Veränderungen

(Siniatchkin et al. 2000b). So zeigte sich vor der Attacke eine erhöhte Rate an Depression und Ängstlichkeit. Dieses ging einher mit einer reduzierten Latenzzeit von trigeminalen evozierten Potenzialen und einer größeren Variabilität der Herzfrequenz. Dieses deutet auf eine erhöhte cerebrale sympatikoadrenerge Aktivität vor einem Migräneanfall hin.

Untersuchungen der Periodizität bzw. der Exzitabilität wurden auch mittels der **transkraniellen Magnetstimulation** getätigt. Auf diese wird im nächsten Abschnitt genauer eingegangen.

Wie deutlich wurde, ist die Veränderung der Exzitabilität innerhalb eines Migränezyklus weiterhin relativ unklar. Inwiefern sich diese im migränefreien Intervall verändert und dadurch als Konsequenz zu einer Kopfschmerzattacke führt, muss daher in Zukunft noch genauer erforscht werden.

## **2.6 Die Rolle der kortikalen Exzitabilität in der Migräneforschung**

### **2.6.1 Transkranielle Magnetstimulation in der Migräneforschung**

Man nimmt heute an, dass genetisch determinierte Schwankungen der Exzitabilität subkortikaler und kortikaler Neurone eine wichtige Komponente in der Pathophysiologie der Migräne darstellen. Die sequenzielle Beteiligung der einzelnen funktionellen Komponenten des ZNS ist dabei unklar. Deswegen stehen Studien der kortikalen Exzitabilität und deren Mechanismen im Fokus der neurophysiologischen Migräneforschung.

Die transkranielle Magnetstimulation ist eine wichtige nicht - invasive Methode der direkten Messung und der Modulation der kortikalen Exzitabilität. Mit dieser lassen sich inhibitorische und exzitatorische Regelkreise im Gehirn studieren. In den letzten Jahren haben sich verschiedene Arbeitsgruppen mit TMS - Untersuchungen bei Migränapatienten beschäftigt, in denen sowohl der visuelle als auch der motorische Kortex in zahlreichen Studien untersucht wurde.

Experimente, die die Exzitabilität bei Patienten mit Migräne mittels der transkraniellen Magnetstimulation untersuchten, haben bis jetzt sehr unterschiedliche Ergebnisse gezeigt. Diese Unterschiede lassen sich am ehesten auf die Methoden

zurückführen, denn oft wurde diese Periodizität bzw. der Zeitpunkt der Messung im Migränezyklus nicht kontrolliert. Dass dies notwendig ist, zeigte z. B. eine Studie von Antal et al. 2006. Einen Tag vor der Migräneattacke zeigten die Migränapatienten entweder auffällig hohe oder auffällig niedrige Phosphenschwellen. Diese Ergebnisse wurden von den Autoren damals als Indiz dafür gewertet, dass sich Migräne nicht durch eine hohe oder niedrige Exzitabilität auszeichnet, sondern durch eine mangelnde Regulationsfähigkeit dieser Exzitabilität, welche die starke Variabilität der Messungen erklären würde.

### **2.6.2 Visueller Kortex**

Die Exzitabilität des visuellen Kortex ist bei Migränapatienten am besten untersucht. Dabei angewendete Verfahren sind die Phosphenprävalenz (Anteil der Personen, die Phosphene wahrnehmen können) und die Bestimmung der Phosphenschwelle (minimale Stimulationsstärke, bei der die Phosphene wahrgenommen werden können). Phosphene, genauer hier Magnetophosphene, sind definiert als durch von magnetischen Wechselfeldern ab 2 mT evozierte Sinneseindrücke, die sich als Lichtblitze oder farbige Flächen äußern. Diese erscheinen auch bei geschlossenen Augen. Es wird vermutet, dass die Sinneseindrücke durch induzierte elektrische Ströme in der Retina des Auges oder im Sehnerv entstehen.

Die Ergebnisse der verschiedenen Arbeitsgruppen sind dabei äußerst heterogen. So zeigt eine neuere Studie signifikant niedrigere Phosphenschwellen bei Patienten mit Migräne mit Aura und tendenziell niedrigere Schwellen bei Patienten ohne Aura. Dabei wurden die Patienten mindestens drei Tage vor oder nach der Migräneattacke mit einer Einzelpulsstimulation untersucht. Bei Doppelpulsstimulation zeigten auch die Patienten ohne Aura eine deutlich niedrigere Phosphenschwelle (Gerwig et al. 2005).

Diese Ergebnisse weisen auf eine erhöhte kortikale Exzitabilität des visuellen Kortex bei Migräne hin. Dieses wurde auch in zahlreichen anderen Gruppen bestätigt (Gerwig 2005, Gunaydin 2006).

Studien	Diagnose	Tage vor/nach einer Atta- cke	Spule (mm)	Prävalenz (%)	Schwelle (% max. Stimulati- onsleistung)
Aurora et al. 1999	MA (11) GP (11)	7/k. A.	Rund 95	100 27	44,2 ± 8,6 68,2 ± 3,1
Afra et al. 1998	MA (25) MO (33) GP (27)	3=3	Rund 130	56 82 89	46 50 48
Mulleners et al. 2001	MA (16) MO (12) GP (16)	1/k. A.	Rund 130	75 83 94	47,1 ± 4,7 46,3 ± 3,6 66,2 ± 10,1
Battelli et al. 2002	MA (16) MO (9) GP (16)	14/k. A	8er 90	65 67 6	80 ± 24 88 ± 22 108 ± 11,8
Brighina et al. 2002	MA (13) GP (15)	2=2	8er 90	100 47	56 ± 7 57 ± 13
Bohotin et al 2003	MA (13) MO (24) GP (33)	3=3	8er 90	69 63 64	84,3 ± 12,5 84,5 ± 12,6 68,6 ± 12,5
Aurora et al. 2003	MA (10) MO (10) GP (10)	7/k. A.	Rund 95	100 60 30	42,8 ± 11,4 55,7 ± 12 57,3 ± 23,9
Young et al. 2005	MA (11) MO (10) MM (9) GP (15)	wiederholte Aufnahmen	Rund 95	100 100 100 80	37,3 ± 10,4 35,3 ± 9,14 38,7 ± 6,14 54 ± 11,1
Gerwig et al. 2005	MA (19) MO (19) GP (22)	3=3	8er 90	100 100 100	39,6 ± 4,2 40,3 ± 4,9 44,6 ± 6,0
Gunaydin et al. 2006	MA (15) MO (15) GP (31)	7=3	Rund 135	93 86 71	35,6 ± 11,9 57,8 ± 18,2 72,5 ± 12,4

Abbildung 2: Literaturübersicht zur transkraniellen Messung am visuellen Kortex: N -Zahl der untersuchten Patienten/ Probanden; MA -Migräne mit Aura; MO -Migräne ohne Aura; MM -menstruelle Migräne; GP -gesunde Personen, k. A. - keine Angaben

Andererseits zeigte eine andere Studie signifikant erhöhte Phosphenschwellen bei Patienten im migränefreien Intervall (Einzelpuls Stimulation) im Vergleich zu gesunden Probanden (Bohotin et al. 2003). Dieses wurde als Beleg einer erniedrigten kortikalen Exzitabilität gewertet. Diese sehr widersprüchlichen Ergebnisse gehen wohl weitgehend auf methodische Unterschiede zurück. So wurde der Zeitpunkt der Messung im Migräneintervall nicht immer kontrolliert. Dass dieses wichtig ist, zeigt eine jüngere Studie, bei der die Phosphenschwelle einen Tag vor der Migräneattacke gemessen wurde. Dabei zeigte sich eine hohe Variabilität der Schwellen. Sie waren entweder auffallend hoch oder auffallend niedrig im Vergleich zu gesunden Probanden (Antal et al. 2006).

Ein weiterer Erklärungsansatz bei der Migräne ist, dass bei Patienten eine dysfunktionale Modifizierbarkeit der Erregung des visuellen Kortex vorliegt. Dieses wurde aus Versuchen der Wahrnehmungssuppression bei Patienten mit Migräne abgeleitet. So war ein TMS - Puls bei Patienten mit Aura nicht in der Lage, die visuelle Wahrnehmung zu unterdrücken (Mulleners et al. 2001). Bei Patienten ohne Aura verursacht ein TMS - Puls eine ähnliche Wahrnehmungsunterdrückung wie bei Gesunden (Chronicle et al. 2006).

Es wird dabei angenommen, dass inhibitorische Interneuronen eine wichtige Rolle bei dieser Suppression spielen. Eine nicht ausreichende Unterdrückung visueller Reize wird daher als Zeichen einer mangelnden Inhibition im visuellen Kortex gewertet (Moliadze et al. 2003).

### **2.6.3 Motorischer Kortex**

Der motorische Kortex wurde ebenfalls in zahlreichen Studien mit der transkraniellen Magnetstimulation untersucht. Parameter dabei waren die motorische Schwelle in Ruhe und Aktivierung, motorisch evozierte Potenziale (MEP) bzw. die maximale MEP - Amplitude und die postexzitatorische Innervationsstille (Cortical silent period). Erste Studien des Motorkortex zeigten eine deutlich erhöhte motorische Schwelle bei Patienten mit Aura und eine erniedrigte MEP - Amplitude (Maertens de Noordhout et al. 1992). Dieses wurde bei Studien mit Patienten mit menstrueller Migräne und familiärer hemiplegischer Migräne bestätigt. Allerdings sind auch beim motorischen Kortex die Ergebnisse heterogen. So fanden Afra et al. 1998 erhöhte motorische

Schwellen unter muskulärer Kontraktion, jedoch nicht in ruhender Muskulatur. Khedr et al. 2006 fanden sogar erniedrigte motorische Schwellen im Vergleich zu Gesunden.

Gleiches gilt für Messungen der Cortical silent period. So zeigten sich als Ergebnisse sowohl eine verkürzte CSP (Aurora et al. 1999) als auch eine verlängerte CSP in einer anderen Studie.

Alle übrigen Arbeitsgruppen hingegen fanden eine unauffällige postexzitatorische Innervationsstille. Dieses wurde auch bei familiärer hemiplegischer Migräne bestätigt. (Werhan et al. 2000, Brighina et al. 2002).

Die TMS - Studien zur kortikalen Exzitabilität zeigen insgesamt also eine veränderte Erregbarkeit des visuellen Kortex und eine fragliche veränderte kortikale Exzitabilität des motorischen Kortex. Die Richtung dieser Veränderung (verringerte oder gesteigerte Exzitabilität) ist dabei jedoch noch offen. Die gefundenen Veränderungen scheinen dabei bei Migräne mit Aura stärker ausgeprägt zu sein als bei Migräne ohne Aura. Methodische Unterschiede erschweren hierbei den Vergleich zwischen den Studien.

Unterschiedliche Ergebnisse der verschiedenen Arbeitsgruppen sind wahrscheinlich auf methodische Unterschiede vor allem im migränefreien Intervall zurückzuführen. So wurden z. B. unterschiedliche Spulen bei den Messungen eingesetzt und verschiedene Stimulationsbereiche gewählt. Der zeitliche Abstand der Messung zur Migräneattacke wurde oft nicht bestimmt. Dieses kann die Ergebnisse erheblich beeinflussen (Schoenen et al. 2003), wenn man davon ausgeht, dass es sich bei Migräne um eine periodische Erkrankung mit Veränderung der Exzitabilität handelt.



Studien	Diagnose (n)	Tage vor/nach einer Attacke	Spule (mm)	Ruheschwelle (% max. Stimulationsleistung)	CSP Dauer (ms)
Maertens de Nordhout et al 1992	MA (10) MO (10) GP (20)	7=7	Rund 130	55-9 45-6 48-6	
Bettuci et al 1992	MO (10) GP (10)	k. A.	-	58-5 48-7	
Van der Kamp et al. 1997	MA (10) MP (10) FHM (10) GP (10)	3/ k. A.	Rund 130	37-4 38-9 44-6 36-5	
Afra et al. 1998	MA (25) MO (33) GP (17)	3=3	Rund 130	54-8 52-12 47-7	101 ± 49 100 ± 49 101 ± 23
Aurora et al. 1999	MA (10) GP (10)	7/ k. A.	Rund 95	63-14 58-9	63 ± 27 107 ± 20
Werhahn et al. 2000	MA (12) FHM (9) GP (20)	2/ k. A.	8er 90	61-12 60-10 55-12	183 ± 30 178 ± 5 179 ± 30
Ozturk et al. 2002	MO (29) CM (20) GP (20)	3/ k. A.	Rund 90	39-6 40-5 41-5	143 ± 34 170 ± 34 150 ± 27
Bohotin et al. 2003	MO (24) MA (13) GP (33)	3=3	8er 70	60-10 62-10 58-8	
Khedr et al. 2006	MO (18) MA (10) GP (20)	3=3	8er 90	40-8 35-9 47-8	71 ± 39 76 ± 37 99 ± 28
Guanaydin et al. 2006	MA (15) MO (15) GP (31)	7=3	Rund 135	36-6 39-4 37-5	189 ± 28 197 ± 29 189 ± 27

Abbildung 3: Literaturübersicht motorischer Kortex. N - Anzahl der untersuchten Probanden; MA – Migräne mit Aura, MO – Migräne ohne Aura; FHM – familiäre hemiplegische Migräne, CM – chronische Migräne; CSP – Cortical silent period; k. A. – keine Angaben

#### **2.6.4 Psychophysikalische Methoden**

In letzter Zeit rückten psychophysikalische Untersuchungen zur Messung der Exzitabilität in den Vordergrund.

Hier machte man sich zum Beispiel den „Motion after - effect“ (MAE) zu Nutze. Der MAE ist eine visuelle Illusion, die wahrgenommen wird, wenn man einen bewegenden Stimulus mit den Augen fixiert. Danach wird dem Betrachter ein ruhender Stimulus präsentiert. Der ruhende Stimulus scheint sich dann in die entgegengesetzte Richtung zu bewegen. Als typisches Beispiel wird an dieser Stelle der Wasserfalleffekt genannt. Blickt man für eine Minute auf einen Wasserfall und danach auf die ruhenden Felsen daneben, so scheinen diese sich aufwärts zu bewegen. Diese Aufwärtsbewegung wird als MAE bezeichnet (Anstis et al. 1998).

Beim MAE zeigt sich die Aktivität, der für Richtung zuständigen Neurone im visuellen Kortex, von der wiederkehrenden Bewegung supprimiert. Die Adaptation des visuellen Kortex (V1) wird einer Hyperpolarisation der Zellmembranen zugeschrieben (Carandini 2000). Eine weitere Rolle spielt auch eine herabgesetzte gegenseitige Erregbarkeit der neuronalen Zellen (Sanchez - Vives et al. 2000).

After-effects wurden schon häufig in der visuellen Grundlagenforschung eingesetzt und auch in klinischen Studien verwendet. Bei Patienten mit Schizophrenie und mit Morbus Parkinson zeigte sich ein verlängerter „Motion after - effect“ (Harris 1994). Neueren Erkenntnissen zufolge ist dieser auch verändert bei Patienten mit Migräne. Untersuchungen zeigten hier ebenfalls eine Verlängerung des MAEs (Shepherd 2001, 2006) im Vergleich zu Gesunden.

Dieser Veränderung bei Migräne wurden abnormale kortikale Verarbeitungsprozesse, Hyperexzitabilität im migränefreien Intervall, eine erhöhte Antwortbereitschaft bzw. ein Mangel an Habituation zugeschrieben. In einer weiteren Hypothese wird von einem Mangel an intrakortikaler Inhibition ausgegangen (Shepherd 2006).

Im Rahmen unserer Messungen des MAEs führten wir auch Messungen mit „Storage“, also dem Augenschluss nach Adaptation, durch. Hier blickt der Proband nach dem sich bewegenden Stimulus nicht sofort auf einen ruhenden Stimulus, sondern es ist eine Phase mit geschlossenen Augen eingefügt (15 Sekunden). Dieser Test wird durchgeführt, um die zelluläre Ebene von der synaptischen zu

trennen. Die Ergebnisse des „Storage“ sind der synaptischen Ebene zuzuschreiben (Culham et al. 1998).

Der MAE wurde in der Migränerforschung bisher noch nicht häufig eingesetzt. Wir nutzen diesen Test, um unsere Experimente mittels TMS, bei der die Ergebnisse bisher sehr widersprüchlicher Natur waren, mit einer gänzlich anderen Methode zu validieren. Der MAE erschien uns dafür ein gutes Mittel, da es mit ihm ebenfalls möglich ist, die kortikale Exzitabilität zu bestimmen.

### **3. Fragestellung**

Migränepatienten sind dadurch charakterisiert, dass sie an einer veränderten kortikalen Exzitabilität zwischen den einzelnen Migräneanfällen leiden. Verschiedene Studien haben bereits den Beweis erbracht für sowohl erhöhte also auch erniedrigte Exzitabilität. Dass die verschiedenen Arbeitsgruppen zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Migräneintervalls gemessen haben, scheint dabei eine wichtige Rolle spielen.

Um die Unterschiede der Exzitabilität während des Migränezyklus zu beschreiben, führten wir Messungen anhand der TMS über dem motorischen und über dem visuellen Kortex durch. Diese Messungen erfolgten an zehn an Migräne erkrankten Kindern während des Intervalls, kurz vor und kurz nach der Migräneattacke.

Zusätzlich ermittelten wir den MAE. Dieser Test sollte unsere Ergebnisse der TMS stützen und die Validität der Ergebnisse am visuellen Kortex erhöhen.

Diese Ergebnisse wurden danach mit denen von 10 gesunden Kindern verglichen.

Da wir die Messungen mit den Probanden insgesamt dreimal in teilweise unterschiedlicher Reihenfolge (Intervall/ vor/ nach Migräne) durchführten, erfolgte eine Untersuchung auf einen möglichen Reihenfolgeeffekt der Ergebnisse.

## **Hypothesen:**

### **1. Hypothese**

Die Exzitabilität verändert sich während des Migränezyklus (Vergleich Messung vor, nach der Migräneattacke und im Intervall). Wir erwarten also in unserer Studie, dass:

- sich die Phosphenschwellen zu den drei Zeitpunkten des Migränezyklus verändern
- sich die postexzitatorische Innervationsstille zu den drei Zeitpunkten verändert
- sich die Wahrnehmungssuppression zu den drei Zeitpunkten verändert
- sich die Länge des MAEs zu den drei Zeitpunkten verändert.
- wir eine Beteiligung des motorischen Kortex am Migränezyklus erwarten

### **2. Hypothese**

Aktuelle Studien propagieren eine erhöhte kortikale Exzitabilität vor einer Migräneattacke (Sanchez Del Rio et al. 2006). Wir erwarten also, dass:

- Phosphenschwellen sich bei Migränepatienten durch niedrigere Schwellen vor einer Migräneattacke auszeichnen
- die motorische Ruheschwelle bei Patienten vor der Migräneattacke durch niedrigere Werte charakterisiert ist
- der „Motion after - effect“ vor einem Migräneanfall verlängert ist.

### **3. Hypothese**

Migräne ist charakterisiert durch eine verminderte Inhibition. Dieses sollte sich in den Ergebnissen widerspiegeln in:

- einer verkürzten postexzitatorischen Innervationsstille
- einer verminderten visuellen Wahrnehmungssuppression.

## **4. Patienten, Material und Methoden**

### **4.1 Patienten und Probanden**

Untersucht wurden insgesamt 15 Kinder und Jugendliche, die an Migräne ohne Aura litten, und 10 gesunde Probanden. Alle Probanden waren Rechtshänder. Die Probanden wurden aus der Patientendatei der Abteilung für Neuropädiatrie der Universität Kiel rekrutiert, die gesunden Probanden aus umliegenden Schulen. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 14,1 Jahren  $\pm$  2,8 Jahren. Sechs der Probanden waren männlichen Geschlechts. Die Kontrollgruppe bestand aus zehn gesunden Kindern mit einem durchschnittlichen Alter von 15,4 Jahren  $\pm$  3,1 Jahren. Fünf der Probanden waren männlichen Geschlechts.

Mit allen Probanden wurde eine vollständige Kopfschmerzanamnese durchgeführt. Die Diagnose der Migräne wurde gestellt nach der Klassifikation der IHS (International Classification of Headache Disorders 2004). Zusätzlich wurden bei allen Probanden Kopfschmerztagebücher über einen Zeitraum von acht Wochen geführt, bevor diese in die Studie aufgenommen wurden (siehe Kopfschmerzprotokoll im Anhang). Neurologische und internistische Untersuchungen erbrachten keinen Nachweis eines anderen gesundheitlichen Problems. Keiner der Probanden litt an einer psychiatrischen Erkrankung oder unter einer Einschränkung der Sehkraft. Die Sehkraft wurde vor den Untersuchungen mit Hilfe der Snellen - chart überprüft.

Die Probanden hatten im Durchschnitt 4,6 Migräneanfälle im Monat. Die Häufigkeit der Migräneanfälle wurde anhand eines Kopfschmerztagebuches ermittelt. Die Migräneanfälle dauerten im Durchschnitt 5,33 Stunden und wurden von den Probanden mit einer durchschnittlichen Intensität von 7,8 angegeben (Schmerz – Bewertungs - Skala). In vier Fällen traten zusätzlich zur Migräne auch Spannungskopfschmerzen auf. Im Mittel litten die Probanden der Versuchsgruppe seit 6,5 Jahren an einer diagnostizierten Migräne.

Für mindestens sechs Monate vor der Untersuchung nahm keiner der Patienten prophylaktische Medikamente ein und nahm auch nicht an pharmakologischen Behandlungsprogrammen teil. Der akute Migränekopfschmerz wurde von den

Patienten mit NSAR (z.B. Paracetamol und Ibuprofen) behandelt. In einem Fall wurde bei heftigen Kopfschmerzen auch Novalgin eingesetzt. Die Probanden wurden allerdings gebeten, wenn möglich zu den Messungen keine Medikation einzunehmen. Außerdem wurde der akute Kopfschmerz klar von einem medikamentös induzierten Dauerkopfschmerz abgegrenzt.

Bei den Kindern mit Migräne untersuchten wir von Allen zehn der Kinder vor, nach dem Migräneanfall und im Intervall. Bei zwei zusätzlichen Probanden konnten keine Untersuchungen kurz vor der Migräneattacke erfolgen, da die Patienten nicht in der Lage waren, den Zeitpunkt ihrer Migräneattacken vorherzubestimmen. Bei einem weiteren Probanden wurde eine Messung vor der Attacke und im Intervall durchgeführt, allerdings konnte keine Untersuchung nach dem Anfall durchgeführt werden, da der Patient von keinen weiteren Kopfschmerzen berichtete. Weitere zwei Probanden brachen die Studie ab, da ihnen Untersuchung mittels der Magnetstimulation zu unangenehm war. Die Probanden mit unvollständigen Datensätzen wurden aus der Datenanalyse ausgeschlossen.

Die Studie wurde genehmigt durch die Ethik - Kommission der medizinischen Fakultät der Universität Kiel (Ethikkommissionsnummer: A – 143104).

Alle Probanden und ihre Eltern wurden über die Nebenwirkungen und Risiken der Studie aufgeklärt und unterschrieben eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an dem Experiment (siehe Anhang).

## **4.2 Methoden**

### **4.2.1 Versuchsaufbau**

Jeder Proband wurde insgesamt dreimal untersucht: jeweils ein bis zwei Tage vor dem Migräneanfall, ein bis zwei Tage nach dem Migräneanfall und einmal im migränefreien Intervall (mindestens fünf Tage vor bzw. nach einem Migräneanfall). Der Zeitpunkt der Migräneanfälle wurde dabei geschätzt auf der Grundlage der vorher geführten Kopfschmerztagebücher. Diese gaben Auskunft über die Häufigkeit

der Migräneanfälle. Das Ereignis der Migräneattacke wurde dann von den Probanden durch Telefonanruf mitgeteilt.

Bei allen Probanden wurden Messungen mit der transkraniellen Magnetstimulation durchgeführt, sowohl über dem occipitalen Kortex (Ermittlung der Phosphenschwelle, TMS induzierte visuelle Wahrnehmungssuppression) als auch über dem motorischen Kortex (Ermittlung der motorischen Schwelle und der Cortical silent period). Anschließend wurde das psychophysikalische Experiment des Motion after - effects durchgeführt.

Diese Untersuchungsteile fanden zu allen drei Zeitpunkten in gleicher Reihenfolge statt. Meistens fanden sie in den Nachmittagsstunden statt.

#### **4.2.2 Transkranielle Magnetstimulation**

Hauptbestandteile der transkraniellen Magnetstimulation sind ein Kondensator, eine Spule und ein Thyristor (Gleichrichter). Das Prinzip der TMS ist die elektrische Induktion. Die an den Kopf des Patienten angelegte Spule erzeugt ein ultrakurzes Magnetfeld von bis zu 3 Tesla. Dieses führt zur Induktion eines kurzen elektrischen Feldes. Dabei fließt ein Strom von bis zu 15000 Ampere und einer Spannung von bis zu 1000 Volt für ca. 100-600ms durch die Spule. Die Stärke des elektrischen Feldes ist dabei abhängig von der Spule und dem Strom, der durch den Kondensator fließt.

##### **4.2.2.1 Transkranielle Magnetstimulation über dem visuellen Kortex**

##### **TMS induzierte Phosphene**

Bei dieser Untersuchung wurden gepaarte Pulse durch eine runde Spule (90 mm Durchmesser) über dem occipitalen Kortex abgegeben.

Studien hatten gezeigt, dass sich im Gegensatz zur Einzelpulsstimulation bei gepaarten Pulsen die Phosphene mit niedrigeren Intensitäten und geringerer Unannehmlichkeit für die Probanden erzeugen lassen.

Diese Stimulation geschah mit einem fixierten Intervall zwischen den einzelnen Stimuli von 50ms. Beide Pulse hatten die gleiche Intensität. Die Spule war verbunden mit einem MagStim 200 Stimulator durch ein Bistim Modul (Magstim Co, Whitland, Dyfed, UK). Beide Stimulatoren wurden getriggert durch einen CED Micro 1622 A/D

Umwandler mittels der Signal 3.0 Software (Cambridge Electronic Devices Co, Cambridge, UK).

Die magnetische Stimulation hatte eine nahezu monophasische Impuls-Konfiguration mit einer Anstiegszeit von 100  $\mu$ sek. absteigend zu Null in einem Zeitraum von 0,8 Sekunden. Jeder TMS Impuls produzierte eine gegen die Uhr gerichtete Strömung in der Spule.

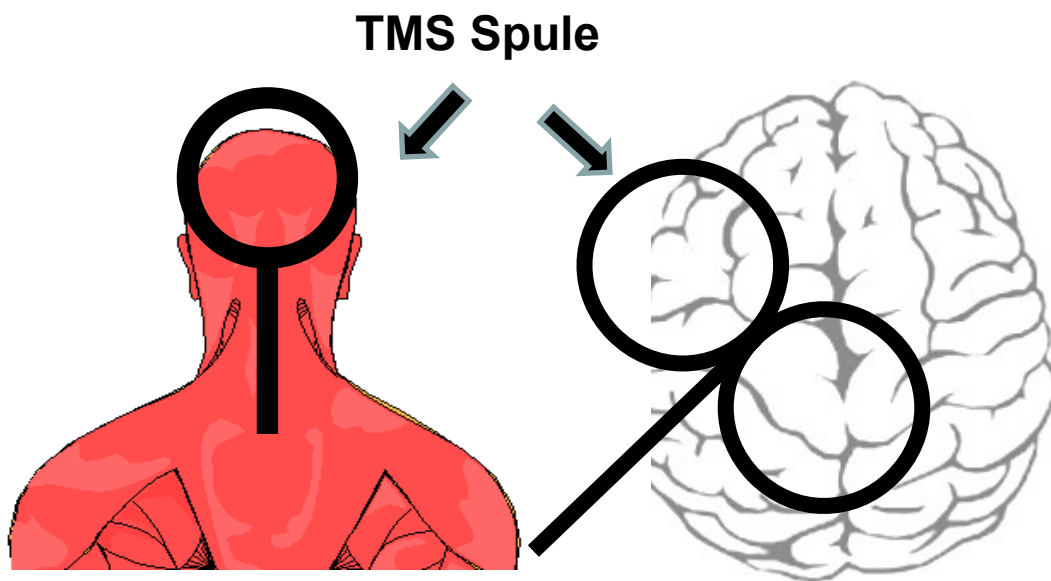


Abbildung 4: Positionierung der Magnetspule

Der Proband saß während der Untersuchung auf einem gemütlichen Stuhl vor einem dunklen Computerbildschirm (Helligkeit 0.03 cd/m<sup>2</sup>). Er trug eine fest sitzende Badekappe mit einem Raster von 5 x 5 Punkten (jeder Punkt 1 cm vom anderen entfernt), wobei das Zentrum des Rasters genau über dem Punkt Oz lag (Internationales 10/20 System). Am Anfang wurde der Proband gebeten, seine Augen für fünf Minuten zu schließen, um sie an die Dunkelheit zu adaptieren. Die runde Spule wurde parallel zur Coronarlinie ausgerichtet, wobei der Handgriff der Spule nach unten zeigte. Die Spule wurde an der Medianlinie angelegt und mit dem unteren Rand tangential an die Kopfhaut des Probanden gehalten. Die untere Ecke des Randes befand sich dabei 1 cm rostral des Inion. Aufgrund der vertikalen Orientierung der Spule befand sich der obere Rand der Spule immer >2 cm vom Kopf entfernt. Die Probanden wurden jetzt aufgefordert, sämtliche Sensationen (visuelle, taktile und auditorische), die durch die TMS ausgelöst wurden, genau in Form, Farbe und Lokalisation in ihrem Sehfeld zu beschreiben. Die Untersuchung begann mit dem Aufspüren der Phosphene, beginnend mit überschwelliger Intensität



von 50% der Stimulationsleistung. Gepaarte Pulse wurden alle acht bis zwölf Sekunden abgegeben. Nahm der Proband bei dieser Intensität noch keine Phosphene wahr, wurde die Stimulationsintensität in 5%-Schritten erhöht bis maximal 80% der Stimulationsleistung. Dieses geschah bis zu einer Intensität, bei der der Proband klare reproduzierbare Phosphene wahrnahm. Nahm der Proband bis zur maximalen Intensität immer noch keine Phosphene wahr, so wurde die Spule einen Zentimeter nach oben, rechts oder links bewegt und das Procedere wurde wiederholt, bis Phosphene erschienen.

Als zuverlässig galten die Phosphene, wenn die Sensationen in der gleichen Form und Lokalisation bei gleicher Intensität in drei von fünf aufeinander folgenden Stimulationen auslösbar waren. Die Lokalisation der Spule wurde auf der Badekappe eingezeichnet, um über die gesamte Messung an der gleichen Stelle zu stimulieren. War dieses erreicht, so wurde die Intensität in 5% - Schritten reduziert, bis der Proband keine Phosphene mehr wahrnehmen konnte. Danach wurde die Intensität in 1% - Schritten wieder erhöht, bis der Proband erneut in drei von fünf aufeinander folgenden Stimulationen Phosphene wahrnahm. Diese Intensität wurde definiert als Phosphenschwelle.

Des Weiteren wurde der Proband befragt nach Form, Farbe und Position der Phosphene. Er zeichnete diese in ein Raster ein. Wenn möglich gab er mit Pfeilen an, in welche Richtung sich die Phosphene bei höheren Intensitäten ausbreiteten.

Die gemessenen Parameter lassen sich also folgendermaßen zusammenfassen:

1. Anzahl der Probanden, die Phosphene sehen (Phosphenprävalenz)
2. Phosphenschwelle gemessen in % des Stimulationsoutputs
3. Lokalisation und Bewegungsrichtung der Phosphene

## TMS induzierte Suppression der visuellen Wahrnehmung

Der visuelle Stimulus bestand aus Buchstaben - Triplets, präsentiert mit niedrigem Kontrast, für jeweils 25 ms. Die Buchstaben wurden in der Mitte des Bildschirms präsentiert (100 Hz vertikale Bildwiederholungsfrequenz, 17 - inch Samsung Monitor, Korea, 1025\*768 Pixel Auflösung) mit der Schriftart ARIAL Black, Schriftgröße 20 (3\*4 mm, entspricht 8\*11 Pixel).

Die Buchstabenreihe ist begrenzt durch einen  $0.03^\circ \times 0.198^\circ$  Blickwinkel mit einem Sichtabstand von 80 cm. Die mittlere Helligkeit der Stimuli wurde präsentiert mit  $1.60 \text{ cd/m}^2$ , die mittlere Helligkeit des grauen Hintergrundes betrug  $0.03 \text{ cd/m}^2$ . Es wurde kein Nachbild bei diesen Helligkeiten hervorgerufen. Für die Präsentation der Stimuli wurden die SuperLab Stimulations-Software (Cedrus Co., Phoenix, USA) und ein National Instruments D-1200 A/D Konverter (National Instruments Co., Texas, USA) eingesetzt.



Abbildung 5: Versuchsaufbau zur Wahrnehmungssuppression.

Bevor der Test startete, wurden die Probanden dazu aufgefordert, beide Augen offen zu halten und die zentrale Fixierung während des ganzen Experiments aufrecht zu erhalten. Das Experiment wurde mit zehn Übungsdurchgängen gestartet. Diese Übung wurde wiederholt, bis der Patient mit der Präsentation der Buchstaben vertraut war und die Buchstabenreihen akkurat wiedergeben konnte (>90% Richtigkeit). Vor dem Hauptexperiment wurde die jeweilige Stelle am occipitalen Kortex aufgesucht, an der die Transkranielle Magnet Stimulation die maximale Suppression auslöste. Der TMS - Impuls wurde dabei in einem fixierten Intervall von 100 ms nach der Darstellung der Buchstabenreihe ausgelöst (100 ms stimulus – onset - asynchrony (SOA)), da dieses Intervall die maximale Suppression hervorruft. Die singulären TMS - Impulse wurden mit einer Intensität von 75% des Stimulationsoutputs appliziert. Initial wurde die runde Spule an derjenigen Stelle positioniert, die für die Auslösung von Phosphenen ermittelt worden war. Falls nötig, wurde der untere Rand der Spule leicht bewegt zwischen einem und vier Zentimetern über dem Inion bis zur maximalen Suppression. Die optimale Position wurde erneut mit einem Stift auf dem Badekappenraster markiert, um die Position konstant zu halten.

Das Hauptexperiment bestand aus 80 Durchgängen, in dem die SOA zwischen der Buchstabenpräsentation und dem magnetischen Impuls randomisiert abgegeben wurde. Die Suppression wurde insgesamt mit acht verschiedenen SOAs: 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160 und 180 ms präsentiert. Jede dieser SOAs wurde dabei zehn Mal wiederholt. Die Intensität wurde bei 75% belassen. Der Proband steuerte den Beginn eines jeden Durchgangs selbst, indem er die Leertaste drückte. Zwei Sekunden nach Drücken der Taste wurde die Buchstabenreihe für jeweils 25 ms auf dem Bildschirm präsentiert. Nach jedem Durchgang wurden die Patienten aufgefordert, die Buchstaben in der richtigen Reihenfolge aufzuschreiben. Falls die Probanden einen Buchstaben nicht benennen konnten, schrieben sie einen Strich. Die Prozentzahl der richtigen Buchstaben pro SOA wurde daraufhin errechnet.

Zu ermittelnde Parameter: TMS - induzierte Suppression in Prozent pro SOA

#### **4.2.2.2 Transkranielle Magnetstimulation über dem motorischen Kortex**

##### **Postexzitatorische Innervationsstille (CSP) und Motorische Ruheschwelle**

Monophasische TMS - Impulse wurden über dem motorischen Kortex des motorischen Areals der rechten Hand induziert. Benutzt wurden dabei eine 70 mm achtförmige Spule und ein Magstim 200 Stimulator. Die Spule wurde für die Untersuchung flach auf die Kopfhaut aufgelegt über dem rechten primären motorischen Kortex mit dem Strom fließend vom Zentrum der Spule aus nach anterior und posterior. Die Spule lag nach Möglichkeit senkrecht über dem zentralen Sulkus auf. Die Position der Spule wurde optimiert, bis eine maximale motorische Antwort im kontralateralen Zielmuskel erreicht wurde. Die optimale Position der Spule wurde auf der Kopfhaut mit einem Stift markiert und während der gesamten Messung kontrolliert und konstant gehalten. Die motorisch evozierten Potenziale wurden mittels Ag/ AgCl Oberflächen Elektroden, die über dem Muskelbauch des Abduktor policis brevis (APB) der nicht dominanten linken Hand angebracht wurden.

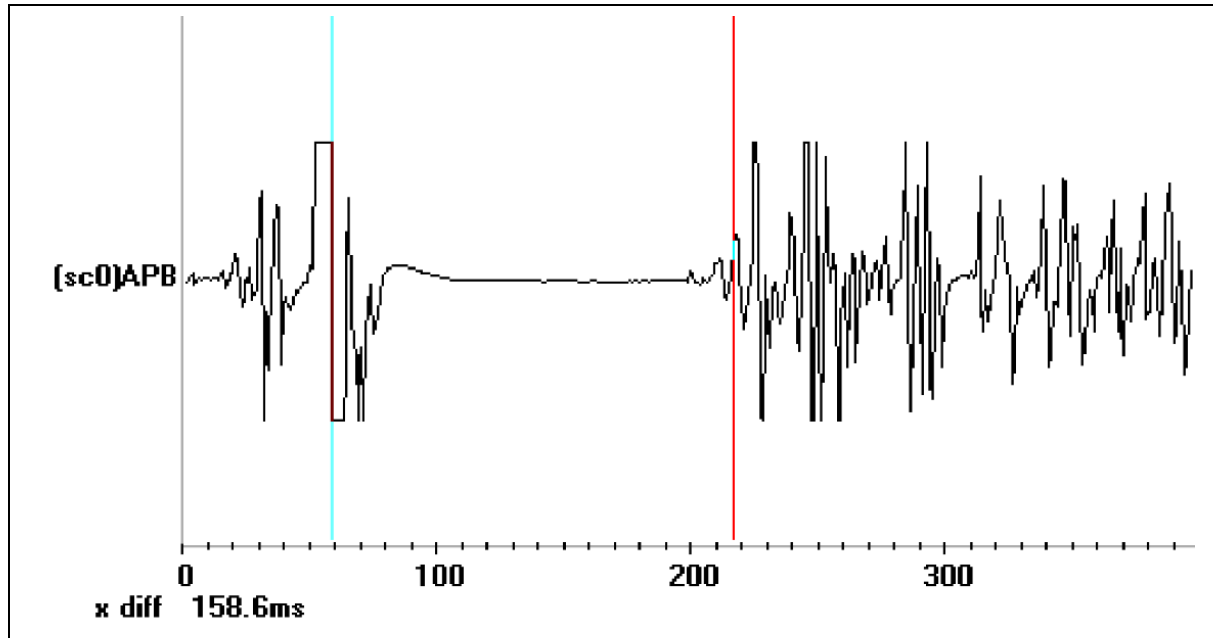


Abb.6: Beispiel für Messung CSP

Die rohen EMG - Signale wurden amplifiziert (Neuropack-2, Nikon Kohden EMG Device, Tokio, Japan), durch einen Bandpass-Filter geschickt (50-2000 Hz) und digitalisiert mit einer Frequenz von fünf Kiloherz (A/D Umwandler CED 1622 Micro).

Die Ergebnisse wurden aufgezeichnet mit einem PC unter Gebrauch der Signal 3.0 Software (CED Co., Cambridge UK).

Zuerst maßen wir die kortikale motorische Aktivität im linken APB Muskel im Ruhezustand. Die motorische Ruheschwelle wurde dabei definiert als die minimale Intensität der transkraniellen Magnetstimulation, die in der Lage war, ein motorisch evoziertes Potential in fünf von zehn aufeinander folgenden Messungen auszulösen. Die Stimulationsintensität wurde in Ein-Prozent-Schritten gesenkt bis zum Erreichen dieses Kriteriums. Um die Stimulus - Response-Kurve im relaxierten Muskel zu ermitteln, wandten wir Einzelpuls TMS an mit einer Intensität von 110%, 130% und 150% der individuell ermittelten Ruheschwelle. Die Untersuchung wurde in Blöcken von zehn aufeinander folgenden Messungen für jede der Intensitäten aufgezeichnet. Das stimulationsfreie Intervall zwischen den einzelnen Messungen variierte dabei jeweils zwischen vier bis sechs Sekunden. Eine zweite Reihe von Untersuchungen wurde durchgeführt, diesmal mit einer mittleren Aktivität des APB Muskels, ebenfalls bei einer Intensität von 110%, 130% und 150% der motorischen Ruheschwelle. Der Proband drückte dabei den Daumen und den kleinen Finger gegeneinander. Es wurde zehn aufeinander folgende Blöcke aufgezeichnet, bei der die Teilnehmer eine tonische Kontraktion des Zielmuskels mit einer gewünschten Intensität von 20% der Maximalkraft aufrechterhielten.

Dieses Kraftniveau konnte von den Probanden mittels eines audiovisuellen Feedbacks durch einen auf Augenhöhe angebrachten Oszillator relativ konstant gehalten werden. Die Länge der Cortical silent period wurde individuell bestimmt und wurde definiert als die Zeitspanne vom Amplitudenmaximum des motorisch evozierten Potentials bis zur Wiederkehr von messbarer EMG Aktivität.

Zu ermittelnde Parameter:

1. Motorische Ruheschwelle (angegeben in % der Stimulationsintensität)
2. Länge der Cortical silent period (postexzitatorische Innervationsstille, angegeben in ms) mit 110%, 130% und 150% der Schwellenintensität

#### **4.2.3 Psychophysik: „Motion after - effect“**

Zur Messung des „Motion after - effects“ wurde ein Macintosh G4 Computer mit einem 16 Inch großen Farbdisplay verwendet. Die räumliche und temporale Auflösung wurde eingestellt auf 832\*624 und 80 Hz eingestellt. Der Testdisplay bestand aus einem 14° Kreis, der sich aus weißen und mittelgrauen Pixeln zusammensetzte (mittlere Helligkeit 30 cd m<sup>-2</sup>, Michelson Kontrast 30%). Die Pixel bewegten sich zusammenhängend mit einer Geschwindigkeit von 3°s<sup>-1</sup> in eine der vier Richtungen (nach oben, unten, rechts und links) für jeweils 45 Sekunden. Nach der Adaption blieb der Bildschirm dann hellgrau und mittelgrau gepixelt, ohne jegliche Bewegung. Diese schienen sich dann jedoch für den Probanden in entgegengesetzter Richtung zu bewegen. Dieses wird als „Motion after - effect“ (MAE) oder als Wasserfalleffekt bezeichnet. Die Probanden signalisierten das Ende des MAEs, indem sie auf eine silberne Taste des Keyboards drückten.

##### **MAE mit Storage:**

Die Probanden wurden bei dieser Art des Tests durch einen Signalton nach der Adaption aufgefordert, für 15 Sekunden die Augen zu schließen. Sie öffneten diese wieder, nachdem ein zweiter Signalton erklang. Wie bereits oben beschrieben, gaben die Probanden jetzt an, wann die Illusion des MAEs endete. Nach jedem dieser Durchgänge wurde außerdem erfragt, ob die Probanden überhaupt einen MAE wahrgenommen hätten. Das Experiment wurde mit sechs Übungsdurchgängen gestartet (zwei mit einem 15 Sekunden-Augenschluss - Intervall). Diesen folgte der Hauptteil mit 16 Durchgängen, unterteilt in vier Blöcke, zwei davon mit MAE mit Storage. Die Reihenfolge der Durchgänge erfolgte randomisiert mit der Bedingung, dass jede Richtung einmal präsentiert wurde (nach oben, unten, rechts und links).

Zu ermittelnde Parameter waren hier die Dauer des MAEs (Sekunden)

### **4.3 Statistische Analyse**

Die Daten der Studie zeigten sich sämtlich normal verteilt (Kornolgorov – Smirnow - Tests  $>0,8$ ) und durch homogene Varianzen charakterisiert (F - Test). Für jede abhängige Variable führten wir einzelne Varianzanalysen (ANOVA) durch. Wir nutzen diese Methode, um Veränderungen zwischen den abhängigen Variablen und Prüfgrößen (Zeitmesspunkt vor einer Migräneattacke, danach und im beschwerdefreien Intervall) zu erfassen. Wir nutzten zusätzlich den Innersubjektfaktor (visuelle Wahrnehmungssuppression: SOA; MEP Stimulus - Response-Kurve: TMS Intensität, CSP Messungen: Frequenz der IPS und TMS Intensität; MAE mit Storage). Die Unterschiede zwischen den einzelnen Prüfgrößen wurden mit einem T - Test für gepaarte Stichproben ausgewertet. Zwischen den Gruppen (Migräniker/Gesund) rechneten wir mit einem zweiseitigen T - Test für unabhängige Stichproben. Alle durchgeführten Analysen unterliefen außerdem einer Bonferroni - Korrektur mit  $p < 0,05$ .

Um zuletzt den Reihenfolgeeffekt der einzelnen Messungen zu bewerten, sortierten wir alle Ergebnisse anhand ihrer sequenziellen Abfolge. Nach durchgeführter ANOVA mit identischem Innersubjektfaktor, allerdings mit einem neuen Faktor der Sequenz (zuerst durchgeführte Untersuchung vs. zweite vs. dritte). Dies wurde mit dem nachfolgenden Post - Hoc Test ermittelt.

Alle Berechnungen wurden durchgeführt mittels dem SPSS 12 für Windows Software Paket (SPSS, Illinois, USA).

## **5. Ergebnisse**

### **5.1 Phosphene**

Bis auf eine Probandin waren alle Teilnehmer in der Lage, Phosphene wahrzunehmen und zwar zu allen drei Messzeitpunkten. Diese Probandin wurde bei der Auswertung der Einzelmessung ohne Phosphenerscheinung nicht berücksichtigt. Sämtliche anderen Probanden berichteten von kurzen Lichtsensationen im oberen Gesichtsfeld. Die Lokalisation war dabei während der Messungen konstant. Die Form der Sensationen unterschied sich bei allen drei Messterminen nicht voneinander. Die Sensationen in den einzelnen Messungen während einer Messung betreffend Gestalt und Ausbreitung unterschieden sich auch nicht voneinander.

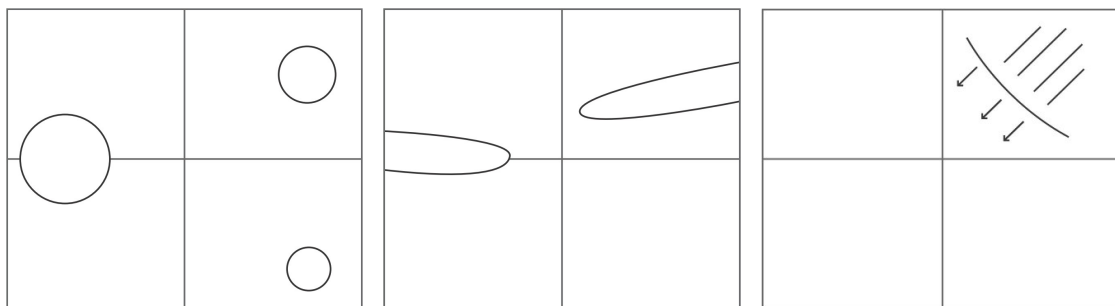


Abbildung 7: Gezeichnete Beispiele für Phosphene von Probanden mit Migräne

Unabhängig vom Zeitpunkt der Untersuchung zeigten Migränepatienten zu allen Zeitpunkten niedrigere Phosphenschwellen als gesunde Testpersonen. Dieses zeigte sich sowohl bei Messungen während, vor und nach der Migräneattacke ( $F(2,16) = 64.4$ ;  $p < 0.001$ ).

Bei Patienten mit Migräne stieg die mittlere Phosphenschwelle kurz vor einer Attacke an, verglichen mit den gemessenen Werten im migränefreien Intervall ( $t_9 = -3.5$ ;  $p = 0.008$ ). Sie erreichten aber nie die Werte von gesunden Probanden.

Dieses wird vor allem deutlich im Vergleich kurz vor der Attacke und danach ( $t = 2.54$ ;  $p = 0.03$ ). Wie bereits beschrieben, verbleiben auch hier die gemessenen Werte unter der Phosphenschwelle bei Gesunden. Post-hoc Tests bestätigten ebenfalls, dass die Phosphenschwellen bei Gesunden ständig höher sind als bei Patienten mit Migräne ( $p < 0.004$ ; korrigiert  $p = 0.008$ ).



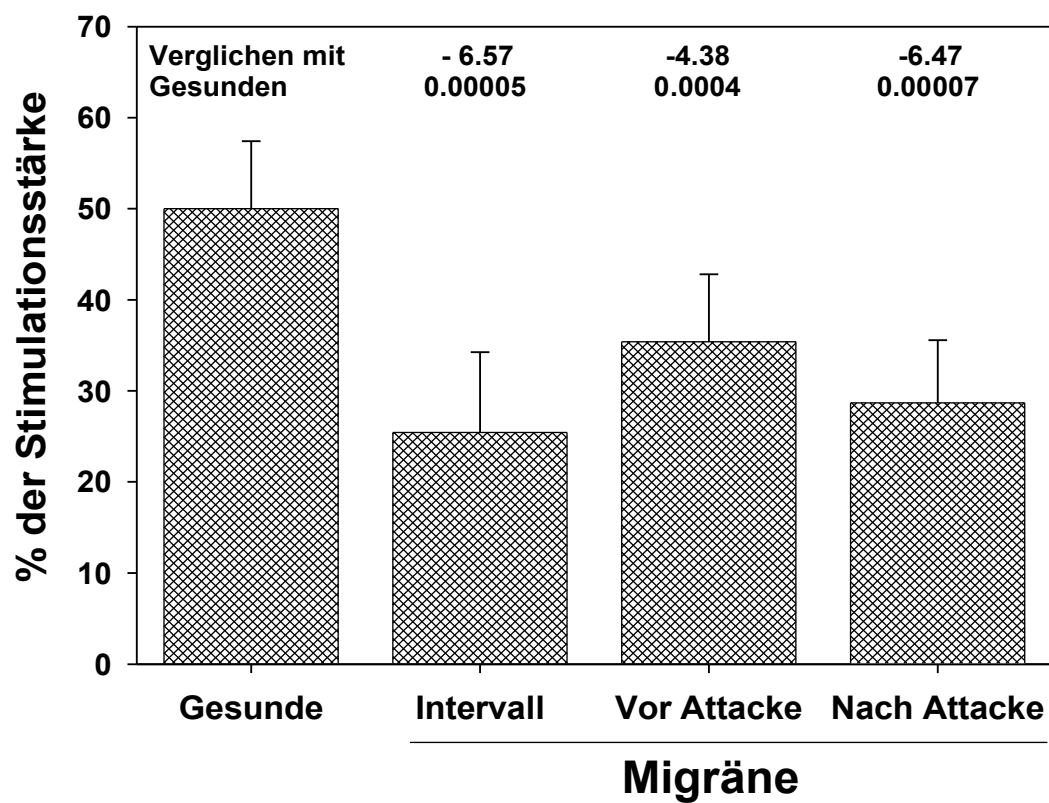


Abbildung 8: Darstellung der Phosphenschwellen in % der Stimulationsstärke jeweils zu den drei Messzeitpunkten verglichen mit gesunden Probanden.

Proband		Phosphene Intervall	Phosphene vorher	Phosphene nachher
Migräne	Mittelwert	25	34,11	29
	Standartabweichung	9,35	8,298	7,29
Gesund	Mittelwert	47,92	47,92	47,92
	Standartabweichung	8,295	8,295	8,295

Abbildung 9: Phosphenschwellen der Probanden mit Migräne verglichen mit gesunden Testpersonen zum Zeitpunkt Intervall, vor und nach einer Migräneattacke.

## 5.2 TMS induzierte Wahrnehmungssuppression

Wie Abbildung 11 zeigt, ist die TMS induzierte Wahrnehmungsunterdrückung bei Probanden mit Migräne stärker als bei gesunden Probanden.

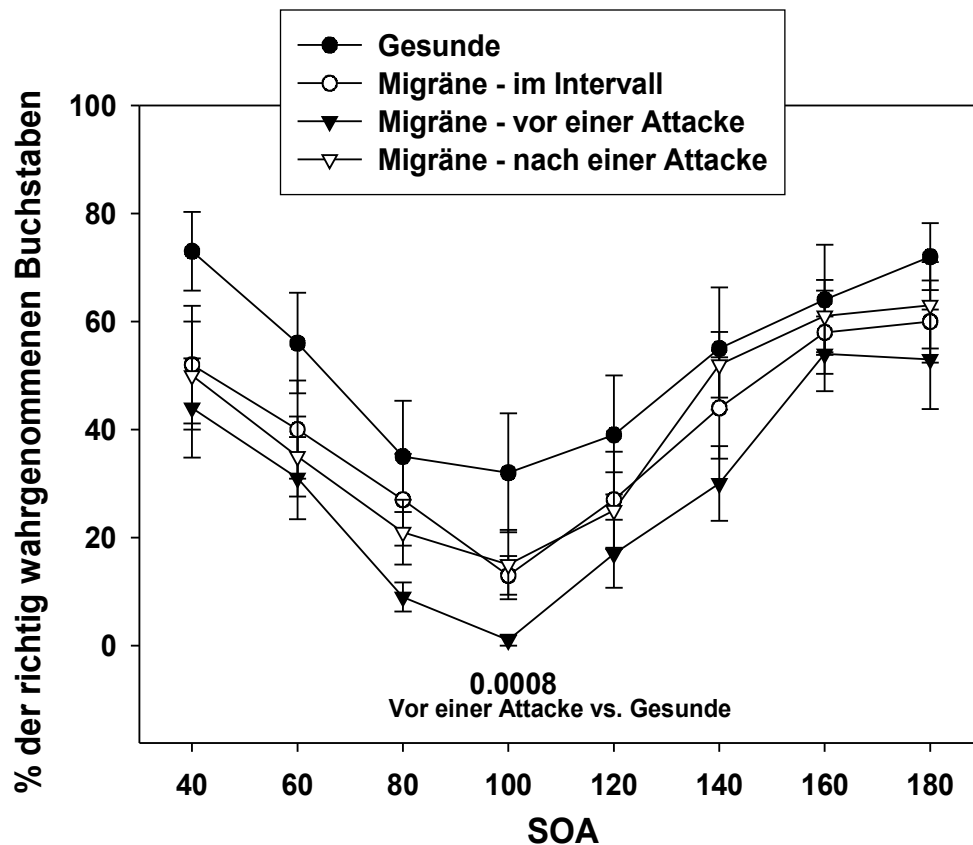


Abbildung 10 zeigt die korrekt identifizierten Buchstaben in Prozent, abhängig vom Zeitintervall zwischen visuellem Stimulus und folgendem TMS - Impuls. Abgebildet sind die Messungen bei Patienten mit Migräne kurz vor, nach, im Intervall und bei Gesunden.

Diese Unterdrückung war noch deutlicher vor einem Migräneanfall als zu den anderen Zeitpunkten des Migränezyklus.

Statistisch zeigten sich der Haupteffekt SOA ( $F(7,63) = 16,13$ ;  $p < 0,001$ ) und der Messzeitpunkt ( $F(2,18) = 3,53$ ;  $p = 0,05$ ) signifikant für die stärkere Wahrnehmungssuppression Migränekranker.

Die Interaktion zwischen SOA und des Messzeitpunktes allerdings nicht ( $F(14,126) = 0,76$ ;  $p = 0,712$ ).). Korrespondierend mit vorherigen Ergebnissen zeigte sich eine verstärkte Wahrnehmungssuppression für die SOA bei 100ms im Vergleich zu

längerem bzw. kürzerem Zeitintervall. Dieser Effekt war unabhängig vom Zeitpunkt der Messung und der Gruppe. Die Stärke der Unterdrückung der Wahrnehmung ist allerdings abhängig von Gruppe und Zeitpunkt der Messung. Dieses unterstützt die Errechnung des T-Tests zwischen gesunden und erkrankten Probanden für alle Messzeitpunkte und Gruppen. Der einzig signifikante Unterschied zeigte sich bei einer SOA = 100 ms zwischen Patienten vor einem Migräneanfall und gesunden Probanden ( $p = 0,0008$ ). Alle anderen Vergleiche passierten nicht die Bonferroni - Korrektur (32 Tests, korrigiert  $p = 0,0016$ ).

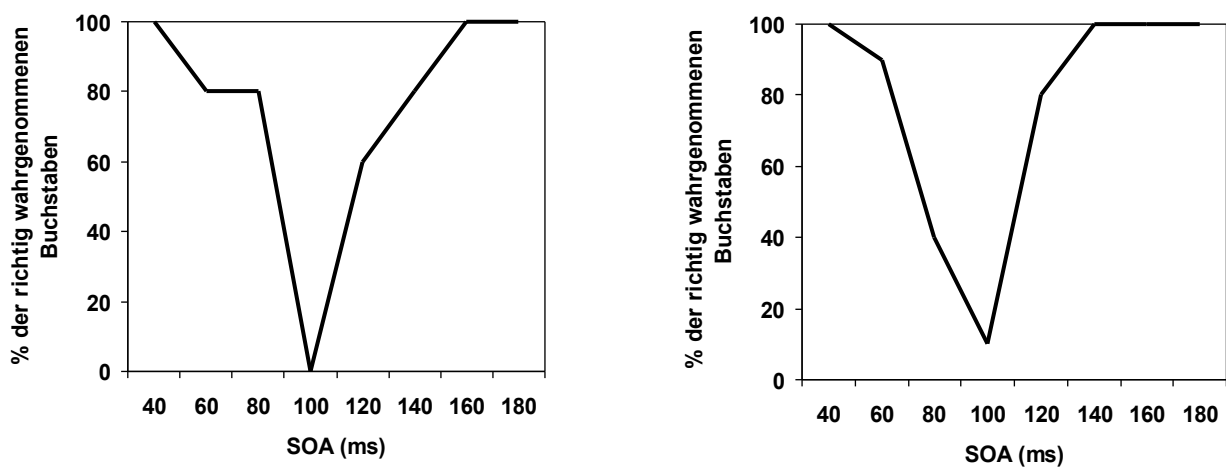


Abbildung 11: Darstellung zweier typischer individueller Kurven der Wahrnehmungssuppression

Wahrnehmungssuppression	Intervall		Vor Attacke		Nach Attacke		Gesunde Probanden	
	Mittelwert	Std. Deviation	Mittelwert	Std. Deviation	Mittelwert	Std. Deviation	Mittelwert	Std. Deviation
40 ms	56.67	33.166	44.44	30.867	55.56	31.667	76.67	22.6970
60 ms	43.33	28.723	34.44	22.973	38.89	21.473	59.17	29.6830
80 ms	30.00	26.926	10.00000	13.229	22.22	19.861	37.5	32.787
100 ms	14.44	11.30400	05.56000	11.30400	16.67	20.616	30.00	34.11200
120 ms	26.67	30.000	16.67	21.21300	27.78	22.236	42.50	33.06300
140 ms	46.67	30.414	32.22	22.23600	55.56	16.66700	60.00	34.90200
160 ms	61.11	23.688	56.67	29.15500	62.22	22.23600	69.17	31.75400
180 ms	63.33	22.913	51.11	27.58800	63.33	26.92600	75.00	19.30600

Abbildung 12: Darstellung von Mittelwerten und Standardabweichung bei der Wahrnehmungsunterdrückung im Intervall, vor der Attacke und nach der Attacke so wie bei Gesunden Probanden.

### 5.3 Motorischer Kortex

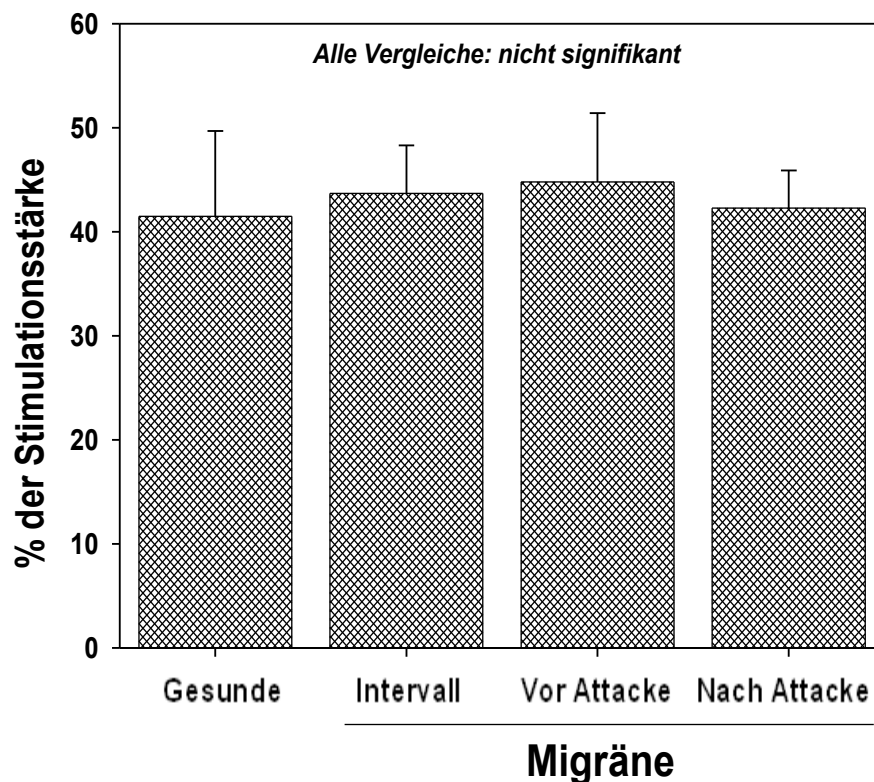


Abbildung 13 zeigt die Ergebnisse der TMS Messung der motorischen Schwelle des motorischen Kortex bei Gesunden und Patienten mit Migräne vor, nach der Migräne und im freien Intervall

Die CSP und die motorische Schwelle wurden für die Migränepatienten zu allen drei Zeitpunkten des Migränezyklus bestimmt (vor, nach, Intervall). Zum Vergleich wurden diese Werte für eine Gruppe von gesunden Probanden erhoben. Keine Messung zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen und den drei Messzeitpunkten. Für die motorische Ruheschwelle gilt: ( $F(2,18) = 1,03$ ;  $p = 0,377$ ). Für die Messung der Cortical silent - period war der Haupteffekt für die Stimulationsintensität signifikant different ( $F(2,18) = 120,8$ ;  $p = <0,001$ ) und wies auf eine physiologische Abhängigkeit zwischen der Dauer der Cortical silent - period und der Intensität der transkraniellen Magnetstimulation hin.

Es zeigten sich jedoch keine signifikanten differenten Ergebnisse für Bedingung (also des Messzeitpunktes) ( $F(2,18) = 0,66$ ;  $p = 0,529$ ) und die Interaktion zwischen Stimulationsintensität und Bedingung ( $F(4,36) = 0,35$ ;  $p = 0,841$ ).

	Mittelwerte	Std. Deviation
Cortical silent period 110 Intervall	82.39	41.37
Cortical silent period 130	125.45	43.39
Cortical silent period 150	162.90	38.16
Cortical silent period 110 vor Attacke	78.95	23.19
Cortical silent period 130	127.61	39.48
Cortical silent period 150	154.85	43.73
Cortical silent period 110 nach Attacke	76.71	42.15
Cortical silent period 130	116.45	52.61
Cortical silent period 150	153.58	47.22

Abbildung 14: Darstellung Mittelwerte und Standardabweichung der „Cortical – silent - period“.

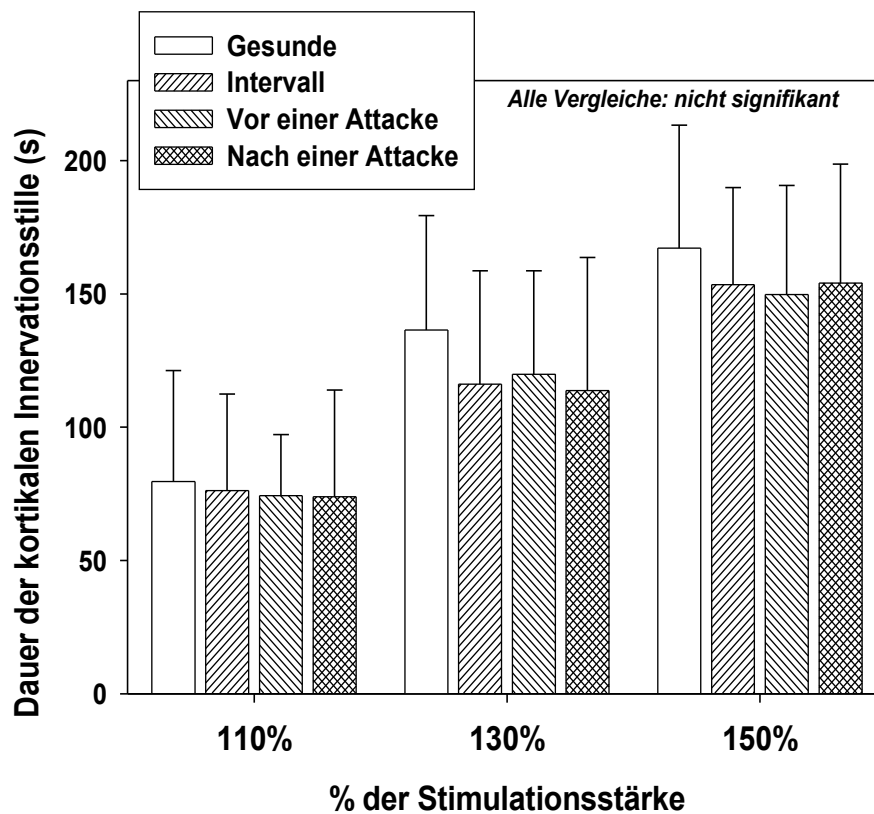


Abbildung 15 Darstellung der Länge der CSP mit Stimulationsintensität 110, 130 und 150% der motorischen Schwellenintensität bei Gesunden und Patienten mit Migräne vor, nach der Migräne und im freien Intervall.

Dieses zeigt, dass die Cortical silent - period sich innerhalb des Migränezyklus nicht ändert. Sie unterschied sich auch nicht signifikant unterscheidet zwischen Gesunden und Probanden mit Migräne.

#### **5.4 „Motion after – effect“**

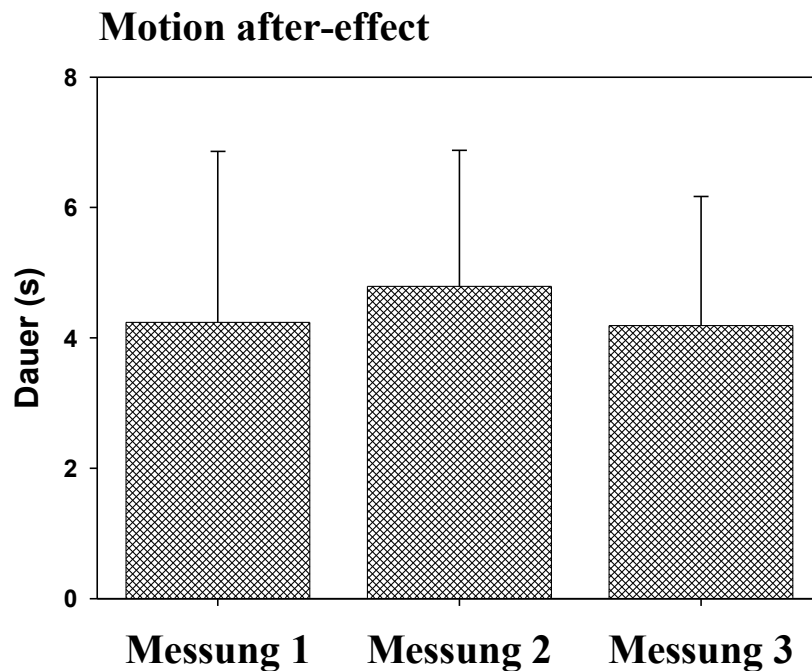


Abbildung 16 zeigt die Ergebnisse des „Motion after – effects“ Experiments in beiden Gruppen zu den drei Messzeitpunkten ohne „Storage“.

Es zeigte sich eine Tendenz für den Haupteffekt der Bedingung ( $F(2,18) = 2,82$ ;  $p = 0,086$ ), die auf einen Unterschied zwischen der Länge des Motion after - effects und dem Messzeitpunkt im Migränezyklus hinweisen.

Obwohl sich der MAE nicht signifikant von demjenigen zwischen Gesunden und Erkrankten unterscheidet, zeigt sich eine signifikante Verlängerung des MAEs vor einem Migräneanfall, verglichen mit dem MAE im Intervall ( $p = 0,03$ ). Interessant erscheint es außerdem, dass die längste gemessene Dauer des MAEs während des Migräneanfalls lag.

Der Unterschied im Vergleich zu Gesunden zeigte sich auch hier nicht signifikant. Auch die Ergebnisse im Vergleich innerhalb der Migränegruppe stellten sich nicht dar wie im Versuch ohne „Storage“.

### Motion after-effect

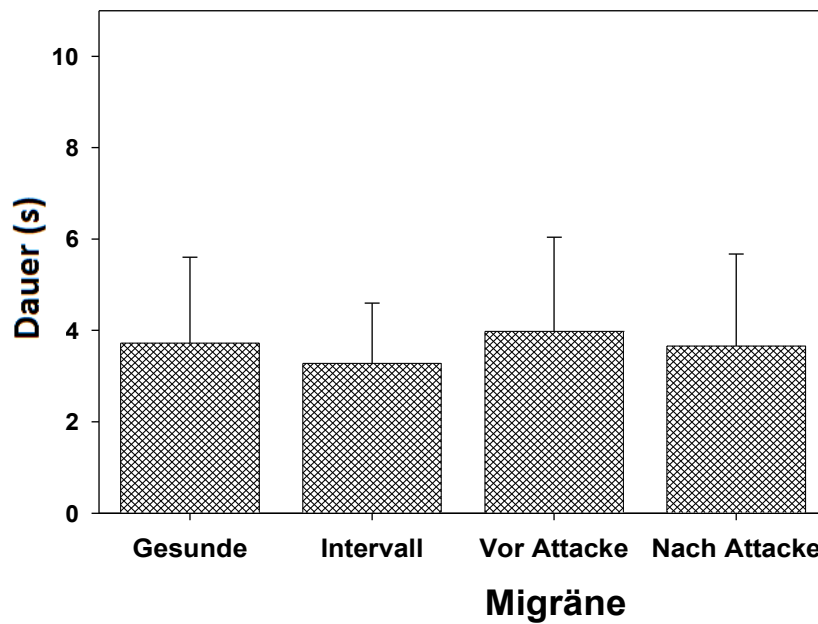


Abbildung 17 zeigt die Ergebnisse der Dauer des Motion after - effects in beiden Gruppen zu den drei Messzeitpunkten mit „Storage“. X - Achse = Dauer (s)

### 5.5 Reihenfolgeeffekte

#### Wahrnehmungssuppression SOA = 100 ms

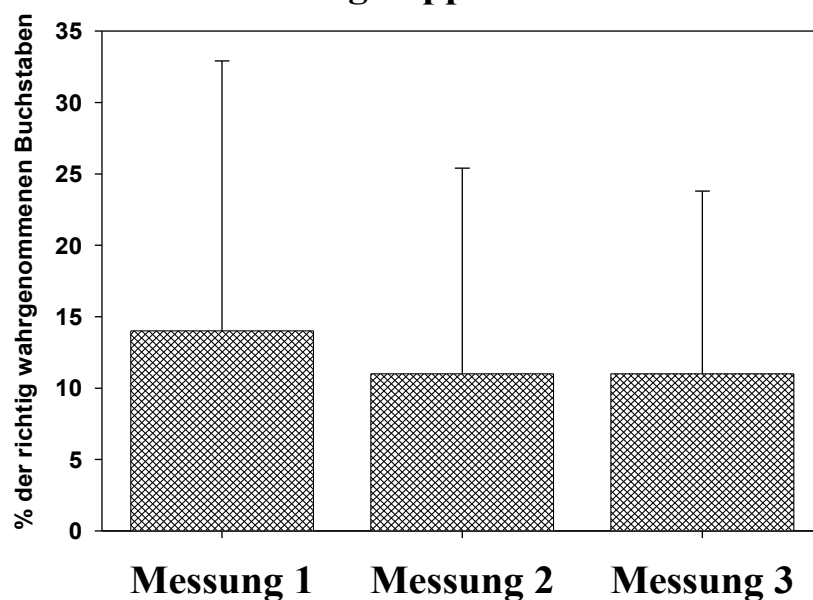


Abbildung 18 zeigt die Ergebnisse der visuellen Wahrnehmungssuppression, sortiert nach der Reihenfolge der durchgeführten Messungen.

Es zeigte sich kein Reihenfolgeeffekt der Mittelwerte der Phosphenschwelle, der Wahrnehmungssuppression (SOA 100ms) und der Dauer des MAEs.

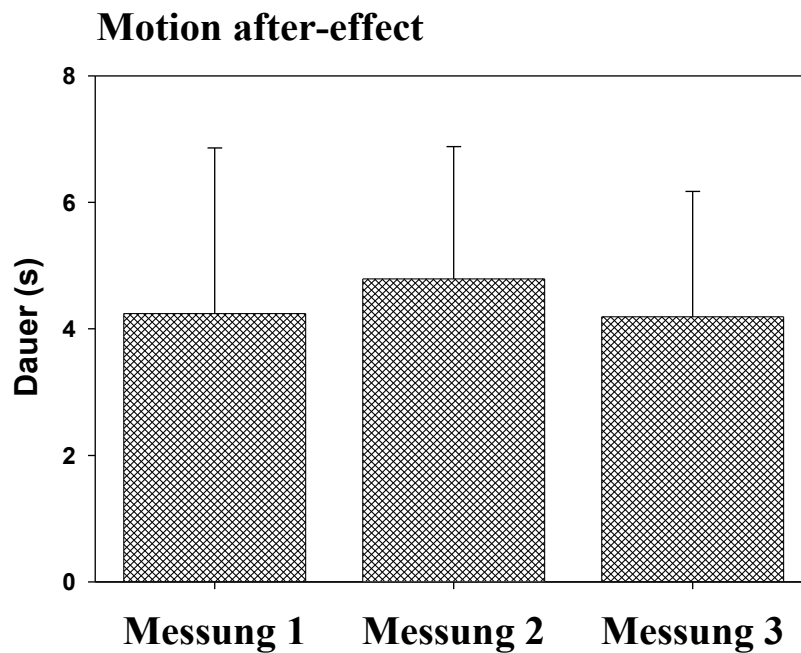


Abbildung 19 zeigt die Ergebnisse des „Motion after - effects“ sortiert nach Reihenfolge der durchgeführten Messungen.

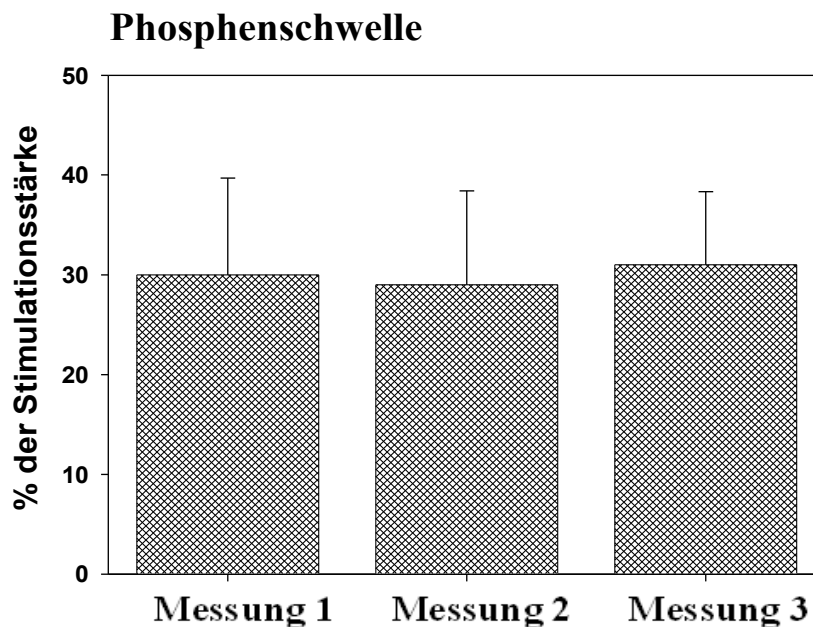


Abbildung 20 zeigt die Ergebnisse der Phosphenschwelle sortiert nach Reihenfolge der durchgeführten Messungen.



Dies galt ebenfalls für sämtliche anderen Messungen (CSP, MT). Dieses wurde bestätigt durch die ANOVA. Es zeigte sich also kein signifikanter Reihenfolgeeffekt für alle getätigten Messungen.

## **5.6 Korrelationen zwischen den verschiedenen Messungen**

Nach Messungen der Korrelationen zwischen den von uns getätigten Messergebnissen kamen wir zu folgendem Ergebnis:

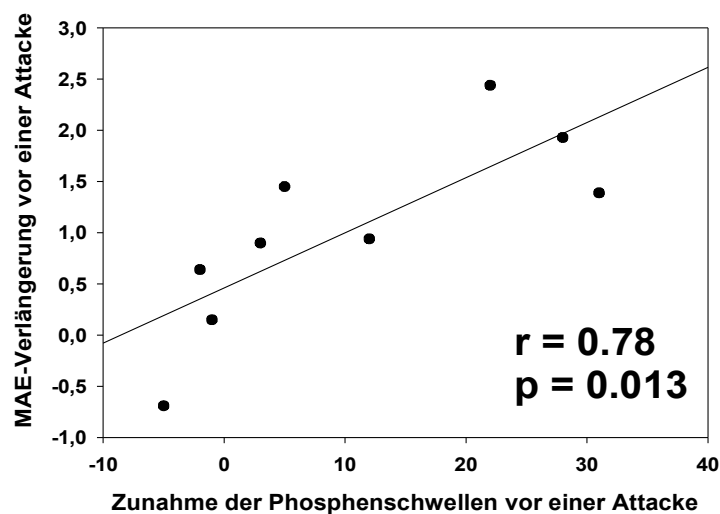


Diagramm 21 zeigt die Veränderung der Phosphenschwelle bezogen auf die Länge des Motion after-effects mittels einer Regressionsanalyse.

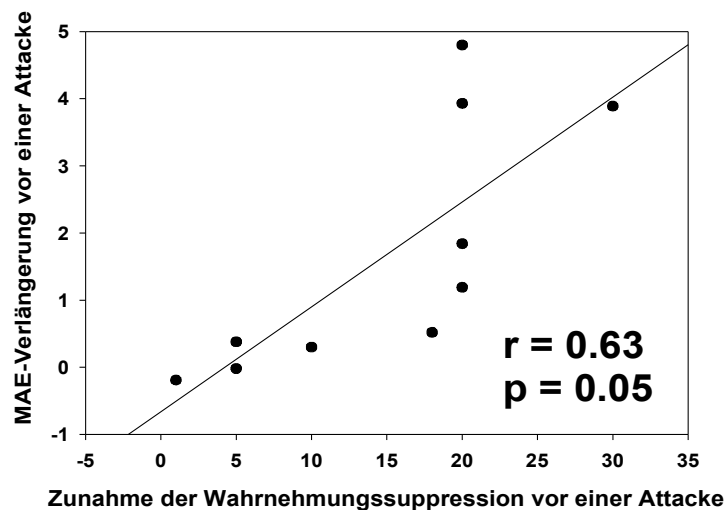


Diagramm 22 zeigt die Zunahme der Phosphenschwelle vor einer Attacke, bezogen auf die Wahrnehmungssuppression vor einer Attacke mittels einer Regressionsanalyse.

Weder Messergebnisse von gesunden Probanden noch von Migränepatienten zeigten eine signifikante Korrelation zwischen der Phosphenschwelle, der motorischen Schwelle, der Wahrnehmungssuppression bei 100 ms SOA, der CSP und der Länge des MAEs. Diese fehlende Korrelation zeigte sich bei allen Messungen zu allen drei Messzeitpunkten.

Bei Patienten mit Migräne zeigte sich eine Korrelation verglichen mit der Phosphenschwelle vor der Attacke, verglichen mit der Messung im Intervall.

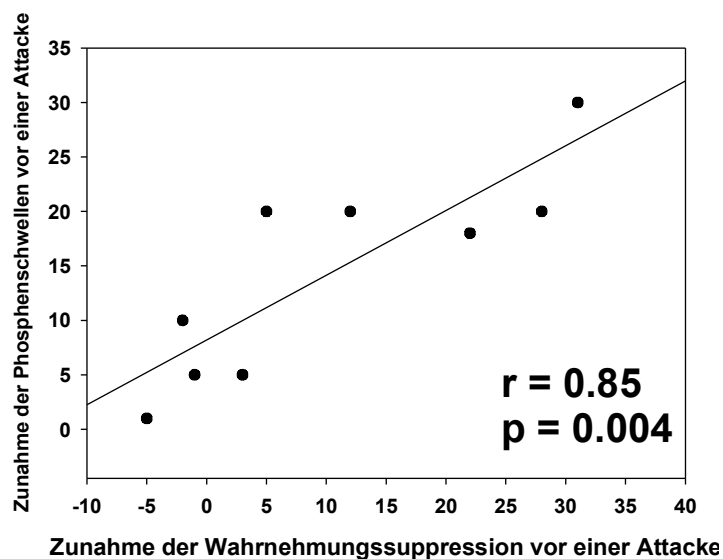


Diagramm 23 zeigt die Zunahme der Phosphenschwelle vor einer Attacke, bezogen auf die Wahrnehmungssuppression vor einer Attacke mittels einer Regressionsanalyse.

Diese korrelierte mit der Veränderung des MAEs ohne Storage und der Wahrnehmungssuppression bei 100 ms SOA. Je mehr die Phosphenschwelle kurz vor der Attacke ansteigt, umso mehr verlängerte sich der sofortige MAE und umso stärker zeigte sich die Wahrnehmungssuppression.

## **6. Diskussion**

### **Visueller Kortex**

Vor Beginn der Studie erwarteten wir eine Veränderung der Exzitabilität innerhalb eines Migränezyklus. Dieses würde sich in einer Veränderung der Phosphenschwellen innerhalb eines Migränezyklus ausdrücken (Hypothese 1). Zusätzlich erwarteten wir eine Veränderung der Ergebnisse der Wahrnehmungssuppression zu den drei Messzeitpunkten. Nach aktuellen Studien war auch eine veränderte postexzitatorische Innervationsstille (CSP) und eine Veränderung des „Motion after – effects“ zu erwarten.

Ausgehend von Ergebnissen anderer Studien würde dies eine erhöhte Exzitabilität kurz vor einer Migräneattacke bedeuten. Dieses würde sich durch niedrigere Phosphenschwellen vor einer Migräneattacke zeigen (Hypothese 2). Die motorische Ruheschwelle wäre bei Patienten vor der Migräneattacke ebenfalls durch niedrigere Werte charakterisiert. Zusätzlich würde sich diese erhöhte Exzitabilität zeigen in einem verkürzten „Motion after - effect“. Neueste Studien deuten auf eine verminderte Inhibition bei Patienten mit Migräne hin. Dieses würde sich zeigen in einer verkürzten postexzitatorischen Innervationsstille und einer verminderten visuellen Wahrnehmungssuppression (Hypothese 3).

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen eindeutig, dass eine Veränderung der Exzitabilität im Migränezyklus vorliegt.

### **Phosphenschwelle**

Viele Studien haben in der Vergangenheit dargestellt, dass die Phosphenschwelle vom Grad der kortikalen Exzitabilität des visuellen Kortex (Merabet et al. 2003) abhängig ist. Diese Schwelle zeigte sich bei verstärkter Exzitabilität vermindert. Veränderungen der Phosphenschwelle wurden auch beobachtet, wenn die Exzitabilität des motorischen Kortex verändert wurde durch direkte Stimulation mittels TMS bzw. repetitiven TMS Stimuli (Boroojerdi et al. 2000; Antal et al 2003; Fierro et al. 2005).

In der von uns durchgeführten Studie zeigten die Kinder und Jugendlichen mit Migräne ohne Aura niedrigere Phosphenschwellen als gesunde Probanden. Dieses

traf zu jedem Messzeitpunkt zu und spricht für eine erhöhte occipitale Exzitabilität bei Patienten mit Migräne. Korrelierend zu unseren Ergebnissen zeigten sich identische Ergebnisse auch in Studien mit erwachsenen Probanden (Mulleners et al. 2001, Gerwig et al. 2005, Gunaydin, 2006).

Nicht alle Studien zeigten diese Ergebnisse (Afra et al. 1998; Bohotin et al. 2003; Aurora et al. 2003; Antal et al. 2006). Das Abweichen der verschiedenen Ergebnisse ist höchstwahrscheinlich auf drei Faktoren zurückzuführen.

Der erste Faktor ist dabei methodischer Natur. Alle Studien, die keine verminderten Phosphenschwellen zeigten, benutzten für ihre TMS Messungen Einzelpuls Stimulationen. Es wird mittlerweile angenommen, dass gepaarte Impulse effektiver Phosphene als einzelne Impulse auslösen. Gesunde und Patienten mit Migräne lassen sich mit dieser Methode besser differenzieren (Gerwig et al. 2005).

Ein zweiter Faktor ist wahrscheinlich ebenfalls methodischer Art. So unterscheidet sich in Studien z.B. die Form der TMS - Spule, die für unterschiedliche Ergebnisse sorgt (siehe dafür Kammer et al. 2001; Lang et al. 2006). Künftige Studien sollten den Effekt dieser methodischen Unterschiede bezogen auf die Phosphenschwelle noch deutlicher zeigen.

Als dritter und als wichtigster Faktor ist aber der Zeitpunkt anzusehen, zu dem die TMS Messung stattfindet. Dieser unterscheidet sich bei den meisten Studien erheblich. Unsere Studie zeigte einen signifikanten Anstieg der Phosphenschwelle vor einer Migräneattacke (verglichen mit gesunden Probanden), die Phosphenschwellen blieben allerdings den ganzen Migränezyklus niedriger als bei gesunden Probanden. Dabei ist es möglich, dass die Normalisierungstendenz der Phosphenschwelle und die Veränderung der Schwelle vor einem Migräneanfall weniger deutlich bei Erwachsenen sind als bei Kindern und Jugendlichen (siehe z. B. Antal et al. 2006).

Die Unterschiede der kortikalen Exzitabilität während des Migränezyklus Erwachsener bedürfen in Zukunft noch weiterer Studien.

Dies bedeutet also, dass unsere Hypothese 1, dass sich die Exzitabilität im Migränezyklus verändert, zutrifft. Unsere Hypothese 2, dass die Exzitabilität des visuellen Kortex vor einer Migräneattacke erhöht ist, musste verworfen werden.

## **„Motion after - effect“**

Zusätzlich zu den Messungen der transkraniellen Magnetstimulation bezogen auf Phosphene führten wir zwei weitere Messungen der occipitalen Exzitabilität durch. Dieses war einerseits die Messung der Dauer des „Motion after - effects“ und andererseits die TMS induzierte visuelle Wahrnehmungssuppression.

Im Unterschied zu Shepherd (2001, 2006) unterschied sich die Dauer des Motion after-effects nicht signifikant zwischen Patienten mit Migräne und gesunden Probanden. Es zeigt sich aber, dass Migränepatienten etwas kürzere After - effects im Migräneintervall zeigen als gesunde Probanden (nicht signifikant).

Dagegen fanden Shepherd et al. signifikant längere MAEs bei erwachsenen Migränepatienten im Intervall. Bei unserer Studie ließ sich lediglich nachweisen, dass die MAE kurz vor einer Migräneattacke bei Erkrankten länger war. Dieser Messzeitpunkt wurde von Shepherd nicht berücksichtigt, da Patienten, die im Zeitraum von 48 Stunden nach der Messung einen Migräneanfall erlitten, von der Studie ausgeschlossen wurden.

Alter und Reife können die Länge des MAE beeinflussen. In einer groß angelegten Studie von Harris (1983) zeigte dieser, dass die Länge des MAEs bei Kindern kürzer ist als bei erwachsenen Probanden. Dieser Effekt zeigte sich auch in den Ergebnissen der Kontrollgruppe unserer Studie. Sowohl der sofortige als auch der MAE mit Augenschluss waren kürzer (~zwei Sekunden) als bei den Messungsergebnissen mit Erwachsenen (verglichen mit den Daten von Shepherd 2006).

Die Interpretation des Einflusses des Alters in der Migränegruppe ist kompliziert durch die Tatsache, dass frühere elektrophysiologische Ergebnisse, die Unterschiede bei Erwachsenen im Intervall gesehen haben, bei Kindern evtl. nicht zu sehen sind. Weitere Studien sind daher in Zukunft nötig, um zu zeigen, in wiefern psychophysiologische Messergebnisse vom Alter abhängen oder reifungsabhängig sind.

Obwohl sich zwischen den Gruppen Gesund/ Migränikern kein Unterschied zeigt, haben wir dennoch einen Anstieg der MAE Dauer innerhalb der Migränegruppe beobachtet. Es ist durchaus möglich, dass sich signifikante Unterschiede erst mit zunehmendem Alter deutlicher zeigen (Siniatchkin et al. 2000c; Oelkers - Ax et al. 2004).

## **TMS induzierte Wahrnehmungssuppression**

Wir fanden außerdem heraus, dass sich die TMS induzierte Wahrnehmungssuppression bei Migräne ohne Aura im migränefreien Intervall von derjenigen Gesunder, nicht unterscheidet. Dieses Ergebnis korrespondiert mit Ergebnissen, die eine Studie von Chronicle et al. 2006 zeigte. Diese Studie ergab ebenfalls keinen Unterschied der Wahrnehmungssuppression zwischen Gesunden und im Intervall bei Patienten ohne Aura.

Bei Migräne mit Aura zeigte diese Studie allerdings eine erhöhte Suppression. Moliadze et al. 2003 führten die TMS - induzierte Wahrnehmungssuppression auf die Unterdrückung der Aktivität des visuellen Kortex zurück, verbunden mit einer direkte Aktivierung inhibitorischer Neurone.

Daher ist es möglich, dass intrakortikale inhibitorische Mechanismen typisch sind für Patienten mit Migräne ohne Aura während des Intervalls. Die Wahrnehmungssuppression ist allerdings erhöht kurz vor einer Migräneattacke und ist am stärksten bei 100 ms SOA. Diese Daten sind hinweisend auf eine erhöhte intrakortikale Inhibition vor einer Migräneattacke.

Die Zunahme der Wahrnehmungssuppression korreliert signifikant mit der Verlängerung des „Motion after – effects“ und der Abnahme der Phosphenschwelle kurz vor einer Attacke. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Induktion von Phosphenen und die Wahrnehmungsunterdrückung begründet sind durch eine Stimulation unterschiedlicher neuronaler Substrate des visuellen Kortex (Kammer et al. 2005).

Letztendlich fanden wir keine Korrelation zwischen den Phosphenschwellen, der Wahrnehmungssuppression, der Suppression bei 100 ms SOA und der Zeitdauer des MAE. Signifikante Korrelationen fanden wir nur zwischen dem Unterschied zwischen Intervall und kurz vor einer Migräneattacke. Es ist dabei wahrscheinlich, dass eine Abnahme der occipitalen Exzitabilität begleitet ist von einer Zunahme der intrakortikalen Inhibition in diversen neuronalen Netzwerken.

Die genauen Beziehungen zwischen diesen Unterschieden bleiben allerdings weiterhin unklar

Unsere Hypothese 1 traf also zu, dass sich die Wahrnehmungssuppression im Migränezyklus verändert. Vor einer Attacke kam es dann allerdings zu einer vermehrten Suppression (Hypothese 3 trifft also nicht zu).

## **Motorischer Kortex**

Studien zur Exzitabilität des motorischen Kortex bei Patienten mit Migräne zeigten bisher uneinheitliche Ergebnisse. Maertens de Noordhout et al. (1992), Van der Kamp et al. (1996;1997) und Afra et al. (1998) berichteten von erhöhten motorischen Schwellen bei Migränikern mit Aura. Khedr et al. berichteten 2006 hingegen über verminderte motorische Schwellen bei Patienten mit Migräne ohne Aura. Zahlreiche andere Studien haben allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen Gesunden und Migränapatienten nachgewiesen (Maertens de Noordhout et al. 1992, Afra et al. 1998, Ozturk et al. 2002, Bohotin et al. 2003, Gunaydin et al. 2006, Siniatchkin et al. 2007).

Diese zahlreichen Ergebnisse sprechen für eine normale kortikale Exzitabilität des motorischen Kortex bei Migräne ohne Aura.

Unsere Studie unterstützt diese Ergebnisse. Zusätzlich konnten wir zeigen, dass es auch innerhalb des Migränezyklus zu keinen Veränderungen im motorischen Kortex kommt. Dieses ist nicht überraschend, da sich in unserer und auch in früheren Studien für die Messungen des visuellen und des motorischen Kortex keine Assoziation zeigte. Es ist also anzunehmen, dass die Exzitabilität des motorischen Kortex bei den pathophysiologischen Mechanismen der Migräne ohne Aura keine Rolle spielt.

Unsere Hypothese, dass der motorische Kortex bei einem Migränezyklus teilnimmt und sich verändert (Hypothese 1), mußte also verworfen werden. Hypothese 2 und 3 trafen ebenfalls nicht zu.

## **7. Zusammenfassung**

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist eine neurophysiologische Methode, um die kortikale Exzitabilität zu bestimmen.

TMS - Untersuchungen bei erwachsenen Patienten mit Migräne ergaben bis jetzt widersprüchliche Ergebnisse. Bei Kindern und Jugendlichen wurde diese Methode zur Untersuchung der Exzitabilität bei Migräne bisher noch nicht eingesetzt worden.

In unserer TMS - Studie untersuchten wir den motorischen und occipitalen Kortex bei zehn Kindern, die eine Migräne ohne Aura hatten. Dieser Gruppe stellten wir zehn gesunde, altersentsprechende Kinder gegenüber. Wir untersuchten die Kinder jeweils kurz vor, kurz nach der Migräneattacke (1 - 2 Tage) und im migränefreien Intervall (mindestens fünf Tage vor bzw. nach einer Attacke).

Unsere Studie sollte dabei die Hypothese klären, dass bei Patienten Veränderungen der Exzitabilität zwischen zwei Migräneattacken auftreten. Zur Untersuchung des occipitalen Kortex wählten wir die Parameter der Phosphenschwelle, der Phosphenintensität und die visuelle Wahrnehmungssuppression. Die Exzitabilität des primären motorischen Kortex maßen wir durch die Bestimmung der motorischen Ruheschwelle und der sogenannten „Cortical silent period“. Bei jeder dieser Untersuchungen führten wir im Anschluss die Messung des „Motion after – effects“ durch. Dieser bestimmt die kortikale Reaktivität von sich bewegenden visuellen Stimuli.

Patienten mit Migräne zeigten dabei niedrigere Phosphenschwellen im Vergleich mit gesunden Probanden, und zwar zu jedem Messzeitpunkt. Die Erhöhung der occipitalen Exzitabilität ein bis zwei Tage vor der Migräne zeigte sich durch eine relative Erhöhung der Phosphenschwelle. Diese Erhöhung ging einher mit einer verstärkten TMS – induzierten, visuellen Wahrnehmungsunterdrückung kurz vor der Attacke und einer Verlängerung des „Motion after - effects“.

Die motorische Exzitabilität zeigte sich während der Migränezyklen nicht verändert. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Migräne bei Kindern und Jugendlichen ohne Aura mit einer Veränderung der kortikalen Exzitabilität während des Migränezyklus verbunden ist. Ähnliche Veränderungen scheinen auch bei Erwachsenen mit Migräne vorzuliegen. Diese könnten einen protektiven Mechanismus des Gehirns darstellen.



## **8. Literaturverzeichnis**

- Afra J, Mascia A, Gerard P, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. Interictal cortical excitability in migraine: a study using transcranial magnetic stimulation of motor and visual cortices. *Ann Neurol* 1998; 44: 209 - 215.
- Anstis S, Frans AJ Verstraten, George Mather. The motion after-effect, *Trends in Cognitive Sciences*, Vol. 2, No 3, march 1998
- Antal A, Artl S, Nitsche M, Chadaide Z, Paulus W. Higher variability of phosphene thresholds in migraineurs than in controls: a consecutive transcranial magnetic stimulation study. *Cephalalgia* 2006; 26: 865 - 870.
- Aurora SK, Al - Sayeed F, Welch KM. The cortical silent period is shortened in migraine with aura. *Cephalalgia* 1999; 19: 708 - 712.
- Aurora SK, Welch KMA, Al-Sayed F. The threshold for phosphenes is lower in migraine. *Cephalalgia* 2003; 23: 258 - 263.
- Battelli L, Black KR, Wray SH. Transcranial magnetic stimulation of visual area V5 in migraine. *Neurology*. 2002 Apr 9;58(7):1066-9.
- Bettucci D, Cantello R, Gianelli M, Naldi P, Mutani R. Menstrual migraine without aura: cortical excitability to magnetic stimulation. *Headache* 1992; 32: 345 - 347.
- Bille B. Migraine in childhood and its prognosis. *Cephalagia* 1981, Jun; 1(2): 71 - 5
- Bille B. A 40 year follow-up of school children with migraine. *Cephalagia*, 1997 Jun; 17 (4): 488-91; discussion 487.
- Bohotin V, Fumal A, Vandenheede M, Bohotin C, Schoenen J. Excitability of visual V1-V2 and motor cortices to single transcranial magnetic stimuli in migraine: a reappraisal using a figure-of-eight coil. *Cephalalgia* 2003; 23: 264 - 270.
- Bolay H, Moskowitz MA. The emerging importance of cortical spreading depression in migraine headache. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2005 Jul; 161 (6 - 7): 655 – 7. Review.
- Boroojerdi B, Bushara KO, Corwell B, Immisch I, Battaglia F, Muellbacher W, Cohen LG. Enhanced excitability of the human visual cortex induced by short-term light deprivation. *Cerebral Cortex* 2000a; 10: 529 – 534.
- Boroojerdi B, Prager A, Muellbacher W, Cohen LG. Reduction of human visual cortex excitability using 1 - Hz transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 2000b, 54: 1529 – 1531.

- Brighina F, Piazza A, Daniele O, Fierro B. Modulation of visual cortical excitability in migraine with aura: effects of 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Exp. Brain Res.* 2002 Jul; 145 (2): 177 – 81 Epub, 2002 May 9.
- Bruni O, Russo PM, Violani C, Guidetti V. Sleep and migraine: an actigraphic study. *Cephalalgia* 2004; 24: 134 - 139.
- Carandini M. Visual cortex: Fatigue and adaptation. *Current Biology* 2000; 10: R605 - R607.
- Chronicle E, Pearson A, Mulleners W. Objective assessment of cortical excitability in migraine with and without aura. *Cephalalgia* 2006; 26: 801-808.
- Coppola G, Pierelli F, Schoenen J. Habituation and migraine. *Neurobiol Learn Mem* 2009 Sep; 92(2):249 - 59. Epub 2008 Aug 26. Review.
- Culham J, Nishida S, Ledgeway T, Cavanagh P. Higher order effects. In: Mather G, Anstis S, Verstraten F (Eds), *The motion after-effect: a modern perspective*. Cambridge MA: MIT Press. 1998. p.85-124.
- Evers S, Quibeldey F, Grotemeyer KH, Suhr B, Husstedt IW. Dynamic changes of cognitive habituation and serotonin metabolism during the migraine interval. *Cephalalgia* 1999; 19: 485 - 491.
- Fierro B, Brighina F, Vitello G, Piazza A, Scalia S, Giglia G, Daniele O, Pascual-Leone A. Modulatory effects of low- and high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on visual cortex of healthy subjects undergoing light deprivation. *J Physiol* 2005; 565.2: 659 – 665.
- Gerber WD, Kropp P. Prediction of migraine attacks using a slow cortical potential, the contingent negative variation. *Neurosci Lett* 1998; 257: 73 - 76.
- Gerwig M, Niehaus L, Kastrup O, Stude P, Diener HC. Visual cortex excitability in migraine evaluated by single and paired magnetic stimuli. *Headache* 2005; 45: 1394 - 1399.
- Göbel H, Olesen J and Prilipiko L: ICD-10 Guide for Headaches. Guide to the classification, diagnosis and assessment of headaches in accordance with the Tenth Revision of the International Classification of Diseases and related Health Problems and its Application to Neurology. *Cephalalgia*. 17: 1-91, 1997.
- Göbel H. Migräne: Die Kopfschmerzen, 2, S. 141-368, Springer 2004

- Goder R, Fritzer G, Kapsokalyvas A, Kropp P, Niederberger U, Streng H, Gerber WD, Aldenhoff JB. Polysomnographic findings in nights preceding a migraine attack. *Cephalalgia* 2001; 21: 31 - 37.
- Guidetti V, Galli F. Evolution of headache in childhood and adolescence: An 8 – year follow-up. *Cephalalgia* 1998, Sep; 18 (7): 449 - 54.
- Guidetti V, Galli F. Psychiatric comorbidity in chronic daily headache: Pathophysiology, etiology and diagnosis. *Curr Pain Headache Rep* 2002 Dec; 6 (6): 492 – 7. Review.
- Gunaydin S, Soysal A, Atay T, Arpacı B. Motor and occipital cortex excitability in migraine patients. *Can J Neurol Sci* 2006; 33: 63 - 67.
- Trigger factors in migraine with aura, *Cephalalgia*, 2009 July 10.
- Harris JP. Age, sex and time of day effects on the duration of the movement after-effect. *Br J Psychol.* 1983; 74: 233 - 238.
- Hershey, Winner. Pediatric migraine: Recognition and Treatment, *JAOA Supplement* 2, Vol 105 No 4<sup>th</sup> April 2005.
- Hauge A, Kirchmann M, Olesen J. Trigger factors in migraine with aura. *Cephalalgia*. 2009 Jul 10.
- IHS. The International Classification of Headache Disorders (2<sup>nd</sup> ed.). Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 2004; 24: 1 - 160.
- Kammer T, Beck S, Erb M, Grodd W. The influence of current direction on phosphene thresholds evoked by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 2015 - 2021.
- Kammer T, Puls K, Strasburger H, Hill J, Wichmann FA. Transcranial magnetic stimulation in the visual system. I. The psychophysics of visual suppression. *Exp Brain Res* 2005a; 160: 118 – 128.
- Kammer T, Puls K, Erb M, Grodd W. Transcranial magnetic stimulation in the visual system. II. Characterization of induced phosphenes and scotomas. *Exp Brain Res* 2005b; 160: 129 – 140.
- Khedr EM, Ahmed MA, Mohamed KA. Motor and visual cortical excitability in migraineurs patients with or without aura: transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin* 2006; 36: 13 - 18.

- Lang N, Harms J, Weyh T, Lemon RN, Paulus W, Rothwell JC, Siebner HR. Stimulus intensity and coil characteristics influence the efficacy of rTMS to suppress cortical excitability. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 2292-2301.
- Maertens de Noordhout A, Pepin JL, Schoenen J, Delwaide PJ. Percutaneous magnetic stimulation of the motor cortex in migraine. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 85: 110 – 115.
- Merabet LB, Theoret H, Pascual - Leone A. Transcranial magnetic stimulation as an investigative tool in the study of visual function. *Optometry Vision Sci* 2003; 80: 356 – 368.
- Metsähonkala L, Sillanpää M, Tuominen J. Outcome of early school – age migraine. *Cephalgia*, 1997, Oct; 17 (6): 662 - 5.
- Moliadze V, Zhao Y, Eysel U, Funke K. Effect of transcranial magnetic stimulation on single-unit activity in the cat primary visual cortex. *J Physiol* 2003; 553: 665 – 679.
- Mulleners WM, Chronicle EP, Palmer JE, Koehler PJ, Vredeveld JW. Suppression of perception in migraine: evidence for reduced inhibition in the visual cortex. *Neurology* 2001; 56: 178 - 183.
- Nagel - Leiby S, Welch KM, D' Andrea G, Grunfeld S, Brown E. Event – related slow potentials and associated catecholamine function in migraine. *Cephalalgia*. 1990 Dec;10 (6): 317 - 29.
- Oelkers - Ax R, Bender S, Just U, Pfüller U, Parzer P, Resch F, Weisbrod M. Pattern-reversal visual-evoked potentials in children with migraine and other primary headache: evidence for maturation disorder? *Pain* 2004; 108: 267 - 275.
- Ozturk V, Cakmur R, Donmez B, Yener GG, Kursad F, Idiman F. Comparison of cortical excitability in chronic migraine (transformed migraine) and migraine without aura: A transcranial magnetic stimulation study. *J Neurol* 2002; 249: 1268 - 1271.
- Rasmussen BK. Epidemiology of migraine, *Biomed. Pharmacotherapy*. 1995; 49 (10): 446-51
- Sanchez – Del-Rio M, Reuter U, Moskowitz MA, New insights into migraine pathophysiology. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 294 - 298.
- Sanchez - Vives MV, Nowak LG, McCormick DA. Membrane mechanisms underlying contrast adaption in cat area 17 in vivo, *J Neurosci* 2000, 20, 4267 – 85.

- Sand T, Vingen JV. Visual, long-latency auditory and brainstem auditory evoked potentials in migraine: relation to pattern size, stimulus intensity, sound and light discomfort thresholds and pre-attack state. *Cephalalgia* 2000; 20: 804 - 820.
- Schoenen J, Jacquy J, Lenaets M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 1998, Feb; 50(2): 466 - 70.
- Schoenen J, Ambrosini A, Sandor PS, Maertens de Noordhout A. Evoked potentials and transcranial stimulation in migraine: published data and viewpoint on their pathophysiologic significance. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 955 - 972.
- Shepherd AJ. Increased visual after-effects following pattern adaptation in migraine: a lack of intracortical excitation? *Brain* 2001; 124: 2310 - 2318.
- Shepherd AJ. Local and global motion after-effects are both enhanced in migraine, and the underlying mechanisms differ across cortical areas. *Brain* 2006; 129: 1833 - 1843.
- Siebner, Ziemann. *Das TMS – Buch*. Springer Verlag 2007
- Sillanpää M, Anttila P. Increasing prevalence of headache in 7 – year – old schoolchildren. *Headache* 1996 Sep; 36 (8): 466 - 70
- Siniatchkin M, Kropp P, Gerber WD. Migraine in childhood: are periodically occurring migraine attacks related to dynamic changes of cortical information processing? *Neurosci Lett* 2000a; 279: 1 – 4.
- Siniatchkin M, Kropp P, Gerber WD, Voznesenskaya T, Vein AM. Are the periodic changes of neurophysiological parameters during the pain-free interval in migraine related to abnormal orienting activity? *Cephalalgia* 2000b; 20: 20 – 29.
- Siniatchkin M, Kirsch E, Kropp P, Stephani U, Gerber WD. Slow cortical potentials in migraine families. *Cephalalgia* 2000c; 20: 881 - 892.
- Siniatchkin M, Kröner-Herwig B, Kocabiyik E, Rothenberger A. Intracortical inhibition and facilitation in migraine – a transcranial magnetic stimulation study. *Headache* 2007a; 47: 364 – 370.
- Siniatchkin M, Groppa S, Jerosch B, Muhle H, Kurth C, Shepherd A, Siebner HR, Stephani U. Spreading photoparoxysmal EEG response is associated with an abnormal excitability pattern. *Brain* 2007b; 130: 78 – 87.
- Van der Kamp W, Maasen VanDenBrink A, Ferrari MD, van Dijk JG. Interictal cortical hyperexcitability in migraine patients demonstrated with transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci* 1996; 139: 106 - 110.

- Van der Kamp W, Maasen VanDenBrink A, Ferrari MD, van Dijk JG. Interictal cortical excitability to magnetic stimulation in familial hemiplegic migraine. *Neurology* 1997; 48: 1462 - 1464.
- Verstraten FAJ, Fredericksen RE, van Wezel JA, Lankheet MJM, van de Grind WA Recovery from adaptation for dynamic and static motion after - effects: evidence for two mechanisms. *Vision Research* 1996;36:421-424.
- Verstraten FAJ, van der Smagt MJ, van de Grind WA After-effect of high speed motion. *Perception* 1998; 27: 1055-1066.
- Waeber C, Moskowitz MA. Therapeutic implications of central and peripheral neurologic mechanisms in migraine. *Neurology*. 2003 Oct 28;61 (8 Suppl 4): S9 - 20. Review.
- Waelkens J Warning symptoms in migraine: characteristics and therapeutic implications. *Cephalalgia* 1985; 5: 223 - 228.
- Welch KM, Ramadan NM. Mitochondria, magnesium and migraine. *J Neurol Sci*; 1995 Dec; 134 (1-2): 9 - 14. Review.
- Welch KM. Current opinions in headache pathogenesis: Introduction and synthesis *Curr Opin Neurol*. 1998 Jun;11 (3): 193 - 7. Review.
- Werhahn KJ, Wiseman K, Herzog J, Forderreuther S, Dichgans M, Straube A. Motor cortex excitability in patients with migraine with aura and hemiplegic migraine. *Cephalalgia* 2000; 20: 45 - 50.
- Winner P, Gladstein J. Chronic daily headache in pediatric practice. *Curr Opin Neurol* 2002 Jun; 15 (3): 297 - 301. Review.
- Wöber - Bingöl C, Wöber C, Seidel S, Hartl T, Weber M, Matterey S, Paul A, Riederer F, Gharabaghi M. Quality of sleep, fatigue and daytime sleepiness in migraine – a controlled study; *Cephalalgia*, 2009 Feb 3
- Wöber C, Holzhammer J, Zeitlhofer J, Wessely P, Wöber-Bingöl C. Trigger factors of migraine and tension – type headache: experience and knowledge of the patients.
- Wohlgemuth A. On the after-effect of seen movement. *British Journal of Psychology* (Suppl.) 1911; 1: 1 - 117.

## **9. Anhang**

### **„Migräne im Kindesalter“**

#### **Elterninformation**

##### **Sehr geehrte Eltern,**

*wie Sie wissen, leidet Ihr Kind an Migräne. Bei Migräne handelt es sich um starke Kopfschmerzen, die in Anfällen auftreten und mit Übelkeit, manchmal mit Licht und Lärmempfindlichkeit sowie Erbrechen verbunden sein können. Die Ursache der Migräne ist bis heute noch nicht eindeutig geklärt. Da „Migräne im Kindesalter“ eine Erkrankung ist, die noch sehr viele wissenschaftliche Rätsel in sich birgt, ist es wichtig, möglichst viele neue Informationen über diese Krankheit zu gewinnen, damit den erkrankten Kindern besser geholfen werden kann.*

##### **Ziele der Studie**

*Wir wollen in unserer Studie neue Erkenntnisse über Migränebereitschaft erlangen. Durch die Erkenntnisse dieser Studie werden wir eventuell in der Lage sein neue Therapieformen zu entwickeln, die es möglich machen sollen, eine Migräneattacke zu verhindern und die Art ihrer Entstehung besser zu begreifen.*

##### **Untersuchungen innerhalb der Studie**

*Um die Funktionen des zentralen Nervensystems genauer untersuchen zu können, benutzen wir folgende Methoden:*

###### **a) Transkranielle Magnetstimulation (TMS)**

*Erprobte nicht eingreifende Methode zur Messung der Empfindlichkeit des Nervensystems. Diese Methode misst, wie schnell und wie effektiv ein mittels*

*Magnetismus erzeugter elektrischer Reiz durch Nervenbahnen geleitet wird. Je schneller es dem Reiz gelingt, vom Kopf zu den Nerven im Daumen zu kommen, desto höher ist die Empfindlichkeit und desto stärker ist die dadurch erzeugte Antwort (Zucken des Daumens).*

*Des Weiteren wird einem(r) Studienteilnehmer/in eine Buchstabenabfolge auf einem Bildschirm präsentiert. Nach Präsentation der Buchstaben erfolgt eine magnetische Reizung. Der (die) Studienteilnehmer/-in soll jeweils diese Buchstaben erkennen und ernennen.*

**b) Visuelle „Motion after - effect“-Untersuchung**

*Experiment mit einem Computerprogramm bei dem sich Punkte auf einem Bildschirm bewegen. Der Proband hat die Aufgabe auf einen Knopf zu drücken, wenn er den Eindruck hat, dass er keine Bewegung mehr wahrnimmt.*

**Risiken:**

*Unerwünschte Ereignisse durch visuelle „Motion after - effect“-Untersuchung treten selten auf und sind in Form von Kopfschmerzen oder Ermüdungszuständen bekannt. Die transkranielle Magnetstimulation kann auch Kopfschmerzen, Schwindel, vorübergehende leichte Konzentrationsstörung hervorrufen. In einem Fall ist es bei einem erwachsenen gesunden Probanden zu einem epileptischen Anfall gekommen. Diese Nebenwirkungen sind theoretisch denkbar, jedoch innerhalb der Sicherheitskriterien mit geringer Wahrscheinlichkeit zu erwarten.*

**Dauer der Studie:**

*Die Studie dauert voraussichtlich 2 Monate, in denen die Daten der insgesamt 10 Studienteilnehmer/ -innen erhoben werden sollen. Die Untersuchungen eines einzelnen Probanden beinhalten dabei insgesamt drei Termine, und zwar zwei Messungen vor und eine Messung nach einem Migräneanfall. Jede dieser Sitzungen wird ca. 1,5 Stunden in Anspruch nehmen.*



**Freiwillige Teilnahme:**

*Die Teilnahme an unserer Studie ist freiwillig. Die Teilnahme kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen werden, ohne dass dadurch Nachteile entstehen.*

*Die Teilnahme an der Studie enthält eine Aufwandsentschädigung von insgesamt 30 Euro.*

**Vertraulichkeit der Daten:**

*In dieser Studie werden persönliche Daten von ihrem Kind erfasst. Diese Daten werden anonymisiert. Sie sind nur Fachleuten zur wissenschaftlichen Auswertung zugänglich.*

**Kontaktperson:**

*Bei Unklarheiten, Notfällen, unerwarteten oder unerwünschten Ereignissen, die während der Studie oder deren Abschluss auftreten, können sie sich an die untenstehende Kontaktperson wenden: A. Reich Tel. Nr.:() und M. Siniatchkin Tel. Nr. ().*

## **Aufklärungsbogen**

### **Transkranielle Magnetstimulation**

Liebe Patienten, liebe Eltern,

in letzter Zeit hat die Forschung beachtliche Fortschritte gemacht. Das erlaubte die Einführung neuer diagnostischer Methoden, Therapiestrategien, innovativer medikamentöser und nicht medikamentöser Methoden bei Behandlung verschiedener Krankheiten. Besonders viel wurde in Erforschung des zentralen Nervensystems erreicht. Es wurde gezeigt, dass viele Nervenkrankheiten mit Übererregbarkeit des Gehirns verbunden sind. Deswegen hat man Methoden entwickelt, um die Erregbarkeit bzw. Empfindlichkeit des zentralen Nervensystems zu messen. Eine dieser Methoden heißt „transkranielle Magnetstimulation“ (TMS). Diese Methode misst, wie schnell und wie effektiv ein mittels Magnetimpuls erzeugter elektrischer Reiz durch Nervenbahnen geleitet wird. Je schneller es einem Impuls gelingt vom Kopf über den Nerven in den Daumen zu kommen und je stärker dadurch die erzeugte Antwort (Zucken des Fingers) wird, desto höher ist die Erregbarkeit bzw. die Empfindlichkeit.

Für die Untersuchung setzt sich der Patient im ersten Untersuchungsteil in einen bequemen Sessel oder liegt auf einer Liege. Der Untersucher steht hinter ihm. Mittels einer Spule wird ein kurzer Magnetimpuls erzeugt, der durch den Schädelknochen hindurch eine Nervenreaktion auslöst, die sich wiederum als kurzes Zucken der Hand bemerkbar macht. Die Zuckungen werden mit Hilfe einer Elektrode vom Daumen abgeleitet, von einem Computer aufgenommen und als Kurve auf einem Bildschirm dargestellt.

Im zweiten Teil der Untersuchung wird dem (der) Studienteilnehmer/ -in eine Buchstabenreihe an einem Bildschirm präsentiert. Nach Präsentation erfolgt eine magnetische Reizung. Der (die) Studienteilnehmer/ -in soll jeweils diese Buchstaben erkennen und ernennen. Man muss nicht überrascht sein, wenn man manchmal einige Buchstaben nach einem Reiz nicht mehr erkennen kann.

Die Transkranielle Magnetstimulation ist nicht schmerzhaft und nach gegenwärtigem Wissen ungefährlich. Es können einige seltene Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Müdigkeit und in ganz seltenen Fällen, unter Vorraussetzung einer vorhandenen Veranlagung zur Epilepsie, ein epileptischer Anfall auftreten. Die ganze Untersuchung wird ca. eine Stunde dauern. Es sind keine Vor- bzw. Nachsorgemaßnahmen nötig. Wir garantieren Ihnen eine anspruchsvolle Betreuung und Beratung vor, während und nach der Untersuchung.

Die wichtigsten Kontraindikationen für die transkranielle Magnetstimulationen sind das Vorhandensein von Herzschrittmachern, intrazerebrale Metallimplantaten, Implantation einer künstlichen Cochlea, Shunts und Vagus – Nerv - Stimulatoren.

Ärztliche Schweigepflicht und Datenschutz werden im Rahmen dieser Untersuchung eingehalten. Die Teilnahme an dieser Untersuchung ist freiwillig. Selbstverständlich hast Du/ haben Sie jederzeit die Möglichkeit Deine/ Ihre Zustimmung zu der Untersuchung jederzeit ohne Angaben von Gründen wieder zurückzuziehen. Hierdurch werden Dir/ Ihnen keinerlei Nachteile in Therapie oder Betreuung entstehen.

Falls bei Ihnen/ Ihrem Kind in folge der transkraniellen Magnetstimulation Nebenwirkungen aufgetreten sind, bitten wir Sie uns darüber zu informieren.

**Wir bedanken uns für Ihre Teilnahme und Unterstützung!**

Name Anne

# Mein Kopfschmerztaggebuch

Woche vom 10.1 bis 16.1



	Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag	
Wie war dein Tag heute?	gar nicht wenig etwas ziemlich stark	gar nicht wenig etwas ziemlich stark	gar nicht wenig etwas ziemlich stark	gar nicht wenig etwas ziemlich stark	gar nicht wenig etwas ziemlich stark	gar nicht wenig etwas ziemlich stark	gar nicht wenig etwas ziemlich stark	
Ich war angespannt, aufgereizt, gereizt	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	
Ich hatte Ärger mit anderen Personen	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	
Ich stand unter Druck, hatte viel Stress	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	
Haddest du heute Kopfschmerzen?	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	
Wie stark waren deine Kopfschmerzen? Vergib Punkte von 1 (=sehr leicht) bis 10 (=am stärksten) Maximale Stärke (Strich) und Durchschnitt (Kreis)	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 1 2 3 4 5	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 1 2 3 4 5	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 1 2 3 4 5	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 1 2 3 4 5	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 1 2 3 4 5	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 1 2 3 4 5	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 1 2 3 4 5	
Wann hattest du heute Kopfschmerzen? Kreuzte alle Stundenkästchen an, in denen du Kopfschmerzen hattest.								
Wo tat es weh? Zeichne möglichst genau ein, wo deine Kopfschmerzen waren!								
Haddest Du heute Schwindel?	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	
War deine Freizeit eingeschränkt?	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	
Haddest du bei den Kopfschmerzen Übelkeit/war dir schlecht Erbrechen Schwindel Lichtempfindlichkeit Lärmempfindlichkeit Waren sie pochend/pulsierend drückend/dumpf bis ziehend	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein
Wurden sie durch körperliche Anstrengungen stärker?	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	
Hast du heute ein Medikament gegen deine Kopfschmerzen genommen?	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	
Wenn ja, welches Medikament und welche Dosis?	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein	

## **Danksagung**

Mein Dank gilt an erster Stelle meinem Doktorvater Prof. Dr. Michael Siniatchkin für die Initiierung der Studie und das Vorantreiben der Veröffentlichung. Auch bedanke ich mich für die weitere Betreuung nach meinem Studienabschluss und Wohnortwechsel.

Dann möchte ich den Eltern und Kindern danken, die an dieser Studie teilgenommen haben. Diese haben erheblichen Zeitaufwand in das Gelingen dieser Studie investiert und viel persönliches Engagement gezeigt.

Zuletzt danke ich meinem Vater für sein beständiges, nun endlich endendes Korrekturlesen meiner Entwürfe.

## **Lebenslauf**

Name: **Reich**

Vorname: **Anna-Lena**

Geburtsdatum: **25.02.1982**

Geburtsort : **Lübeck**

- 07/2001**      Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife
  
- 10/2001**      Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität Kiel
  
- 08/2003**      Erstes Staatsexamen (Physikum)
  
- 07/2006**      Beginn der Promotionsarbeit in der Neuropädiatrie der CAU zur Periodizität bei Kindern mit Migräne
  
- 06/2007**      Posterpräsentation "Peri-ictal changes of cortical excitability in paediatric migraine" beim 13<sup>th</sup> International Headache Congress, Stockholm
  
- 05/2008**      Zweites Staatsexamen und Erlangen der Approbation als Ärztin
  
- 09/2008**      Arbeitsbeginn in der Viszeralchirurgie des Elbeklinikums Stade als Assistenzärztin
  
- 2009**          Veröffentlichung der Ergebnisse der Doktorarbeit in der Fachzeitschrift „Pain“